

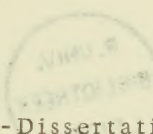
Vergleichende Untersuchungen
zur Frage der Wirksamkeit
intraarterieller Injektionen
bei der Behandlung obliterierender
Gefäßerkrankungen

Gertrud Gloning

1961

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Seitz

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ZUR FRAGE DER WIRKSAMKEIT
INTRAARTERIELLER INJEKTIONEN BEI DER BEHANDLUNG
OBLITERIERENDER GEFÄSSERKRANKUNGEN



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gertrud Gloning
aus
München

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. med. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 14. März 1961



Meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

GLIEDERUNG	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturteil	2
I. Obliterierende Gefäßerkrankungen	2
1. Zum Bauplan des arteriellen Systems	2
a) Zur Morphologie	2
b) Ernährung der Gefäßwand	2
2. Zur Physiologie des peripheren Blut-	
kreislaufes	3
3. Zur Pathologie und Pathophysiologie	
obliterierender Gefäßerkrankungen	4
a) Häufigste Krankheitsbilder	4
aa) Arteriosklerosis obliterans	4
bb) Endangiitis obliterans	5
b) Zur Pathophysiologie	5
4. Zur Symptomatologie und Diagnose	
obliterierender Gefäßerkrankungen	7
a) Inspektion, Palpation, Auskultation	8
b) Lagerungsprobe nach Ratschow	9
c) Claudication-Time	9
d) Oscillographie	10
e) Plethysmographie	10
II. Zur Therapie der obliterierenden Gefäß-	
erkrankungen	11
1. Vasodilatierende Substanzen in allgemei-	
ner Anwendung	11
2. Vasodilatierende Substanzen bei intra-	
arterieller Anwendung	12
a) Adenosintriphosphorsäure	13
aa) Chemie	14
bb) pharmakologische Wirkung	16
cc) Einführung in die Therapie der	
obliterierenden Gefäßerkrankung.	16
b) Laevadenyl	18
3. Die intraarterielle Gasinsufflation	19
4. Chirurgische Behandlung	19
5. Allgemeine Maßnahmen	20

III.	Klinisch-therapeutische Prüfung von Medikamenten im doppelt blinden Versuch	21
	1. Definition	21
	2. Notwendigkeit des doppelt blinden Versuchs	21
	3. Psychische Voraussetzung für die Placebo-Wirkung	23
	4. Experimentelle Anordnung	24
	5. Theorien der Placebo-Wirkung	25
	6. Zur Kritik des doppelt blinden Versuchs	27
C.	Eigene Untersuchungen	29
I.	Methodik	29
	1. Venenstauungsplethysmographie	29
	a) Ruheblutstrom	31
	b) Reaktive Hyperämie	31
	2. Claudication-Time	33
II.	Auswahl der Patienten und Untersuchungsbedingungen	33
III.	Untersuchungsergebnisse	36
	1. Klinische Betrachtung	36
	a) Claudication-Time	36
	b) Venenstauungsplethysmographie	38
	aa) Ruheblutstrom	38
	bb) Reaktive Hyperämie	39
	2. Statistische Betrachtung	40
	a) Meßfehler	40
	b) Auswertung der Versuchsergebnisse	40
	c) Besprechung der Ergebnisse nach der Statistik	42
D.	Diskussion der Ergebnisse	44
	Zusammenfassung	48
	Tabellen und Abbildungen	49
	Literaturverzeichnis	61
	Nachwort	72
	Lebenslauf	73

A. EINLEITUNG

Fast in jede Sprechstunde des praktischen Arztes, Chirurgen, Internisten oder auch Orthopäden kommen Patienten, die über Beschwerden in den unteren Gliedmaßen klagen. Viele Ursachen können dafür verantwortlich gemacht werden, immer jedoch muß an periphere Durchblutungsstörungen als Folge obliterierender Gefäßerkrankungen gedacht werden.

Grundsätzlich unterscheiden wir eine funktionelle (angioneurotische) und eine organisch bedingte, d. h. auf morphologischer Veränderung der Gefäßwand beruhende Durchblutungsstörung. Ein klassisches Beispiel für die eine ist die Raynaud'sche Erkrankung, Hauptvertreter der anderen sind Endangiitis obliterans (Winiwarter-Bürger) und Arteriosklerosis obliterans.

Als Ursache dieser Angiopathien werden exogene und endogene Faktoren diskutiert, im einzelnen: nervöse und hormonale Fehlsteuerungen, thermische und mechanische Reize, Sauerstoffmangel, Gerinnungs- und Stoffwechselstörungen u. a. Allgemein wird heute die Ansicht einer Polyätiologie vertreten.

Es ist eine bekannte Tatsache, "daß die Gefäßkrankheiten in rapidem Anstieg begriffen sind, und daß sie prozentual die Häufigkeit maligner Tumoren weit überschritten haben" (HOCHREIN (43)). Sie sind bereits ein sozialmedizinisches Problem geworden und verdienen von diesem Standpunkt aus die gleiche Beachtung wie etwa der Diabetes mellitus (HEIDELMANN (40)).

Während über Morphologie und Pathogenese der organisch bedingten Gefäßleiden seit langer Zeit zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten existieren, wurde die Frage nach der Therapie erst in den letzten zehn Jahren in den Vordergrund gestellt. Trotz vieler Bemühungen konnte bis jetzt keine eindeutig erfolgreiche Behandlung angegeben werden. In dieser Arbeit soll die Wirksamkeit zweier chemischer Substanzen geprüft und damit ein kleiner Beitrag zu dem noch ungelösten dringenden Problem der Therapie geleistet werden.

B. LITERATURTEIL

I. Obliterierende Gefäßerkrankungen

1. Zum Bauplan des arteriellen Systems

Nachdem sich die obliterierenden Angiopathien vorwiegend am arteriellen Gefäßsystem abspielen, sei kurz auf einige grundsätzliche Gegebenheiten des Bauplans eingegangen.

a) Zur Morphologie

Das arterielle System gliedert sich in einen zentralen und einen peripheren Abschnitt. Die Arterien des zentralen Abschnitts, vor allem Aorta und große, von ihr abgehende Gefäße, haben histologisch die Wandstruktur des elastischen Typs. Bei den peripheren Arterien und somit also auch den Arterien der Extremitäten handelt es sich um den muskulären Gefäßtyp. Die muskulären Arterien haben eine dünne tunica intima, die nach der Lichtung zu mit Endothel überzogen ist und in der Tiefe durch die Elastica interna begrenzt wird. In der Media finden sich kaum elastische Fasern, dagegen reichlich glatte Muskelzellen, die meist spiralig angeordnet sind. Außen schließt sich die Adventitia an (BÜCHNER (16)).

b) Ernährung der Gefäßwand

Für die Ätiologie und Therapie der obliterierenden Gefäßkrankheiten ist die Kenntnis der Ernährung der Arterienwand von entscheidender Bedeutung (ROTTER (78)). "Sie weicht grundsätzlich von der der meisten anderen Strukturen des Organismus ab" (BÜCHNER (16)). Fast alle Gewebe werden von Kapillaren versorgt, durch die ein reger Stoffaustausch möglich ist. In der muskulären Gefäßwand jedoch fehlt dieses Kapillarnetz völlig. Diese Arterien werden ausschließlich durch Diffusion von der Lichtung der Gefäße her mit Sauerstoff versorgt. Für die Diffusion ist eine Druckdifferenz zwischen Arterie und benachbarter Vene notwendig; zudem ist die Versorgung der Wand mit Sauerstoff nur durch den in der diffundierenden Flüssigkeit physikalisch gelösten Sauerstoff möglich.

2. Zur Physiologie des peripheren Blutkreislaufes

Zum Verständnis der obliterierenden Gefäßerkrankungen sind einige Bemerkungen über die Physiologie des peripheren Kreislaufes notwendig.

Eine wichtige Voraussetzung für das Zustandekommen des Blutkreislaufes ist der Blutdruck. Er wird durch die Arbeit des Herzens erzeugt. Als weitere wesentliche Vorbedingung ist die Blutströmung zu nennen. Daß es überhaupt zu einer Blutströmung kommt, bewirkt die Druckdifferenz zwischen den beiden Enden des Gefäßrohres. Das Druckgefälle wird proportional dem Strömungswiderstand geringer. Dieser aber wird im wesentlichen (nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille) vom Radius der Gefäße beeinflusst. Dabei bleibt die Elastizität der Gefäße, die für die kontinuierliche Flüssigkeitsbewegung verantwortlich ist, völlig unberücksichtigt.

Die Größe der Durchblutung wird hauptsächlich vom Gefäßtonus reguliert, der ebenfalls von mehreren Faktoren bestimmt wird. So haben die glatten Muskelfasern der Gefäße einen gewissen "Basistonus" (FOLKOW (35)), der selbst nach Denervierung der Gefäße erhalten bleibt und also weitgehend von nervösen Einflüssen unabhängig ist. Aber auch das Gefäßnervensystem ist an den Regulationsvorgängen beteiligt. Vasokonstriktorische Fasern gehen vom Sympathicus aus und wurden an allen Gefäßen, besonders an denen der Haut nachgewiesen. Vasodilatierende Nerven fand UVNAS (86) bei tierexperimentellen Untersuchungen. Sie werden aber allgemein als noch nicht sicher bewiesen angesehen.

Bei der Muskeldurchblutung haben die sog. sauren Stoffe, wie CO_2 , Milchsäure u. a. den größten Einfluß auf den Gefäßtonus, im Gegensatz zu den Gefäßen der Haut, die vorwiegend nervös reguliert werden. Die phosphorylierten Adenosinverbindungen, vor allem Adenosinmonophosphorsäure und Adenosintriphosphorsäure ergeben besonders im Muskel eine fast maximale Durchblutungssteigerung.

Die beiden Aufgaben des peripheren Blutkreislaufes bestehen darin, die Blutzufuhr dem wechselnden Bedarf des eigenen Gewebes anzupassen und sich als Teil des Gesamtkreislaufes in den Dienst des ganzen Organismus zu stellen. In diesem Zusammenhang sei auf die grundlegenden Unterschiede zwischen Haut und Muskeldurchblutung noch einmal hingewiesen. Während die Hautgefäße vorwiegend zentral-nervös gesteuert werden und unter einem "hohen sympathischen Tonus" (HESS (42)) stehen, werden die Muskelgefäße fast ausschließlich durch lokal-chemische Stoffwechsel-

produkte beeinflußt. So nehmen auch die Gefäße der Haut an Thermo- und Hamoregulationsvorgängen in viel größerem Ausmaß teil als die Muskelgefäße. Die vielfache Verflechtung aller Faktoren, die auf den peripheren Kreislauf Einfluß haben, zeigt sich u. a. bei der Arbeitsleistung des Muskels. Über die oben erwähnten sauren Stoffe kommt es zur Erregung von Nerven und zu einer Rückwirkung auf pressosensible Nerven mit Sympathicuseinschaltung. An diesen Vorgängen sind Herz, Gefäßsystem und Blutspeicher beteiligt. (Die Zahl der durchströmten Kapillaren steigt z. B. bei reaktiver Hyperämie auf das 20 - 25 fache an (REIN (77)). Es kommt zu einer Mehrdurchblutung des Aktionsgebietes und zu einer kollateralen Vasokonstriktion (REIN (77)).

3. Zur Pathologie und Pathophysiologie obliterierender Gefäßerkrankungen

Erfahrungsgemäß verursachen die Arteriosklerosis obliterans und die Endangitis obliterans den größten Teil der arteriellen Verschlusskrankheiten; SCHERF und BOYD (79) sprechen sogar von 95 %. Wir können uns also hier im wesentlichen auf diese beiden Erkrankungen beschränken.

a) Häufigste Krankheitsbilder

aa) Arteriosklerosis obliterans

Die Forschungen der letzten 10 - 15 Jahre haben in hohem Maße wahrscheinlich gemacht, daß am Beginn der morphologischen Veränderungen der Gefäßwand ein Ödem der Intima steht. Später kondensiert sich das Eiweiß der Ödemflüssigkeit zu Hyalin. Eine sekundäre Faserneubildung setzt ein (DOLJANSKI und ROULET (25)), die die Diffusion sehr erschwert. Dieses Stadium wird als Arteriosklerose im engeren Sinn bezeichnet (BÜCHNER (16)). Häufig kommt es durch die darauf folgende Dehydratation zur Trennung von Lipoid und Eiweiß, zur Lipoidplanerose. Bei einem Aufbruch des arteriosklerotischen Herdes entsteht das typische Geschwür mit Ablagerung von Calcium und Thrombenbildung als Endstadium.

Über Ätiologie und Pathogenese der obliterierenden Arteriosklerose gibt es seit langer Zeit die verschiedensten Theorien. VIRCHOW (87) stellte die Hypothese "von der entzündlichen Natur der arteriosklerotischen Herdbildung" auf. ANITSCHKOW (5) wollte mit Versuchen an Kaninchen die

Hypercholesterinämie als Ursache beweisen. ASCHOFF (6) rückte die mechanische Belastung der Gefäßwand in den Vordergrund. WARBURG (89), BÜCHNER (16) u. a. machten die Dickenzunahme der Arterienwand und die daraus entstehende Sauerstoffnot für das Auftreten der Arteriosklerose verantwortlich, denn MEYER (65) konnte nachweisen, daß die normal belastete Aorta zwischen dem 20. und dem 60. Lebensjahr das Gewicht verdoppelt. Eine ausreichende Sauerstoffversorgung ist aber nur bis zu einer bestimmten maximalen Dicke möglich. In neuen Untersuchungen kam MITTELMEIER (66) zu dem Schluß, daß eine große Anzahl von exogenen und endogenen Faktoren bei der Entstehung der Arteriosklerose zusammenwirken und daß wir mit einer Polyätiologie rechnen müssen.

bb) Endangiitis obliterans

Sie ist mit dem Namen VON WINIWARTER (90), der sie 1878 erstmals beschrieb und mit dem Namen BÜRGER (17), der 1924 über zahlreiche Fälle berichtete, eng verknüpft. Die Endangiitis obliterans tritt vor allem bei jüngeren Menschen auf und "in der Regel beginnt die Erkrankung an den Arterien der Extremitäten, besonders der unteren Extremitäten" (BÜCHNER (16)). Die Arterienwand ist dünn aber auffallend verfestigt, Lichtungen sind nur mehr streckenweise vorhanden. Nach BÜCHNER (16) beginnt die Krankheit primär mit obliterierenden Wucherungen der Intima. Sekundäre Ereignisse sind Thrombosen und ihre folgende Organisation. Als Ursache der Erkrankung wird von vielen Autoren ein entzündliches Geschehen angenommen.

Beide Gefäßleiden sind in der Regel nicht auf eine Arterie beschränkt, sondern betreffen in mehr oder minder starkem Ausmaß das gesamte arterielle System. Bevorzugt sind neben den Arterien der Extremitäten Herz- und Hirngefäße betroffen. ALBERTINI (3) folgend, fassen wir meist Arteriosklerosis obliterans und Endangiitis obliterans unter dem Begriff der obliterierenden Gefäßerkrankungen zusammen, weil vielfach fließende Übergänge und Kombinationen bestehen und eine Differentialdiagnose häufig nicht möglich ist.

b) Zur Pathophysiologie obliterierender Gefäßerkrankungen

Folge beider Erkrankungen ist die Einengung oder der Verschuß von Arterien mit Auftreten von Durchblutungsstörungen. "Die Regulation der Extremitätendurchblutung ist bei Gefäßgesunden und Patienten mit obliterie-

render Angiopathie prinzipiell gleich und wird durch Veränderungen der Strömungswiderstände in der Endstrombahn bewerkstelligt" (HESS (42)). In Ruhelage ist auch bei diesen Erkrankungen das Blutstromvolumen zur Versorgung der Extremität meist noch ausreichend. Es beträgt wie beim Gefäßgesunden 2 - 4 ml/100 ml Gewebe/Minute (HESS (42), BARCROFT und SWAN (7)). Bei Arbeitsleistung kommt es beim Gefäßkranken ebenfalls zur reaktiven Hyperämie. Sie ist allerdings immer geringer als beim gesunden Menschen, der sein Blutstromvolumen auf das 10 - 20 fache steigern kann, und reicht zur Deckung der Sauerstoffschuld nicht aus.

Bei der venenstauungsplethysmographischen Messung der reaktiven Hyperämie im Unterschenkel nach größter Belastung und systemischer Stauung fand SHEPHERD (82) bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien zwei Reaktionstypen. Bei beiden kam es weit unter der Leistung gesunder Versuchspersonen zur Durchblutungsnot und damit zum Auftreten von Schmerzen. Bei der ersten größeren Gruppe stellte sich das Maximum der reaktiven Hyperämie sofort nach Lösen der Stauung ein und kehrte langsam zum Ruhewert zurück. Bei dem zweiten kleineren Teil der Probanden fand sich der Gipfel des Blutstromvolumens erst nach einigen Minuten. Er erreichte nicht das Maximum der ersten Gruppe und nahm dann sehr langsam ab. Die Reaktionsweise des ersten Typs ist gut verständlich. Für die zweite Gruppe fand HESS (42) eine eindeutige Erklärung. Unmittelbar nach maximaler Arbeitsleistung sind durch humorale, gefäßerweiternde Stoffe die Widerstände in den Arteriolen und Kapillaren sowohl in direkter Umgebung des Verschlusses wie weiter distal stark vermindert. Das einströmende Blut wird zunächst in die der Obliteration am nächsten gelegenen Gefäße geleitet. Der Druck, mit dem das Blut in die peripheren Abschnitte transportiert wird, vermindert sich und das Blutangebot wird dort kleiner. Sobald das Gefäßgebiet in der Nähe des Verschlusses mit Sauerstoff vollständig versorgt ist, wird auch den distalen Gebieten ein größeres Blutvolumen angeboten und die Blutschuld kann sich verkleinern. Die Hyperämie hält an, bis das Sauerstoffdefizit gedeckt ist.

Um die Durchblutungsstörung zu überwinden, versucht der Organismus einen Kollateralkreislauf auszubilden, von dem das weitere Schicksal des Organs abhängt. Für die optimale Entwicklung des Umgehungskreislaufes spielen die Lokalisation und das schnelle oder langsame Auftreten des Verschlusses eine entscheidende Rolle. Die Entstehung der Umgehungsgefäße ist in den ersten 24 Stunden nach einem akuten obliterierenden Ereignis am stärksten (DORNHORST und SHARPEY-SCHIAFER (26)) und ist spätestens

in einigen Monaten abgeschlossen. NOTHNAGEL (68) konnte 6 Tage nach experimenteller Femoralisunterbindung bei einem Versuchstier in der Wand der kleinen Arterien, die dem Kollateralkreislauf dienen, echte Wachstumsvorgänge nachweisen.

Über die Ursachen, die zur Bildung eines Kollateralkreislaufes führen, bestand früher keine einheitliche Auffassung. LEWIS und GRANT (58) machten Stoffwechselprodukte des minderdurchbluteten Gewebes verantwortlich, MARCHAND (62) nahm eine nervöse Umschaltung an, TALMA (85) suchte den Grund in der Drucksteigerung in den kleinen Arterien und Kapillaren vor dem Verschluss. Heute sieht die Mehrzahl der Autoren, darunter HESS (42), SCHOOP und RAU (86) in dem erhöhten Blutstromzeitvolumen die entscheidende Ursache.

Die Bedeutung dieser Frage ist wegen der Konsequenzen, die sich für die Therapie ergeben, erheblich. Die einzige Möglichkeit auf konservativem Wege eine Besserung der Durchblutung zu erzielen, geht über die optimale Ausbildung des Kollateralkreislaufes.

4. Zur Symptomatologie und Diagnose obliterierender Gefäßerkrankungen

Alle Symptome lassen sich aus der Einengung oder dem Verschluss von Arterien und der daraus folgenden Minderdurchblutung der Extremität ableiten.

Als Frühsymptome werden in der Anamnese eine Vielfalt von uncharakteristischen Beschwerden angegeben, wie ziehende Schmerzen, leichte Ermüdbarkeit, Schweregefühl, Parästhesien in den Beinen und Kaltwerden der Füße. Ziemlich eintönig allerdings sind die Klagen der Patienten bei voll entwickeltem Krankheitsbild. Das führende Symptom ist der Schmerz, der einige Zeit nach Belastung auftritt, das intermittierende Hinken. Erfahrungsgemäß ist dies immer ein Zeichen für die Obliteration einer größeren Arterie. 75 % aller Patienten kommen aber erstmals zu diesem Zeitpunkt in ärztliche Behandlung (HEGGLIN (36)). 1831 beschrieben BOULEY und GOUBEAUX (15) die Claudicatio intermittens beim Pferd, 1856 berichtete CHARCOT (18) darüber beim Menschen. Als intermittierendes Hinken bezeichnet man einen Latenzschmerz, d.h. einen Schmerz, der erst nach einer Belastung (Gehstrecke) auftritt, im Gegensatz zu den anfallsartigen Schmerzen bei Angioneuropathien. Die Ursache des Schmer-

Es ist eine Ischämie der Muskulatur mit Anhäufung von Stoffwechselprodukten, deren Resynthese gehemmt ist. Die Gesamtheit dieser Faktoren werden nach LEWIS (57) P-Faktoren ($P = Pain = Schmerz$) genannt. Wo der Schmerz seinen Ausgang nimmt ist noch nicht sicher entschieden, die Gefäßwand selbst oder sensible Nervenfasern werden in Betracht gezogen. Der Schmerz verschwindet wieder, sobald die Sauerstoffnot behoben ist. Sein Auftreten ist äußerst sinnvoll; denn er verhindert eine zu weit fortschreitende Stoffwechselstörung mit irreversibler Gewebsschädigung. BÜCHNER (16) konnte bei obliterierenden Gefäßkrankheiten Narben in der Wadenmuskulatur als Restzustände von Nekrosen beobachten.

Als Zeichen einer noch stärker verminderten Durchblutung gilt das Auftreten von Schmerzen in Horizontallage der Extremitäten. Das Blutvolumen reicht nun auch in Ruhe nicht mehr aus, die Muskulatur der Extremitäten zu versorgen. Ein Hängenlassen der Beine kann durch das Wirksamwerden des hydrostatischen Druckes eine wesentliche Erleichterung bringen.

Die Diagnose der obliterierenden Gefäßkrankheiten läßt sich oft schon allein auf Grund der Symptome stellen und mit einfachen klinischen Untersuchungsmethoden sichern (HESS (42), RATSCHOW (75)). Auch häufige Fehldiagnosen, wie Senk- Knick- und Spreizfüße bei Beschwerden in den Füßen, Muskelrheuma, Ischias, Lumbago und Diskushernie bei Schmerzen in Oberschenkel und Gesäß werden durch diese schnellen und unkomplizierten Methoden vermieden.

a) Wie bei jeder klinischen Untersuchung stehen am Anfang Inspektion, Palpation und Auskultation. Leicht können Hautverfärbungen und Veränderungen im Sinne einer Gangrän festgestellt werden. Die Hauttemperatur kann ebenfalls einen Hinweis auf eine obliterierende Gefäßkrankung geben. Dabei ist stets auf vergleichende Palpation zu achten. Die Untersuchung der Extremitätenpulse wird meist die Diagnose bestätigen. Schon MORGAGNI (67) schrieb 1748 in dem Traktat "Vom widernatürlichen Pulsschlag": "Übrigens lassen sich alle Fehler des Pulses wahrnehmen, wenn man mehrere Pulse und jedwede Pulsschläge insbesondere mit Fleiß beobachtet". Bei der Beurteilung der Pulse sollte man jedoch immer eine Gefäßanomalie berücksichtigen. Variationen der Arteria dorsalis pedis z.B. sind relativ häufig (CORNING (23)). Mit Hilfe der Auskultation der Gefäße ist es möglich Störungen der Blutströmung, die auf Veränderung des Gefäßlumens oder Kurzschlüssen beruhen, zuverlässig festzustellen. Bei erheblichen Stenosierungen der Arterienlichtung erfährt der

Blutstrom eine plötzliche Geschwindigkeitsänderung. Dadurch entstehen echte Stenosegeräusche, während bei unveränderten Gefäßen diese nicht zu hören sind.

b) Die Lagerungsprobe nach RATSCHOW (75) ist bei positivem Ausfall pathognomonisch für einen arteriellen Gefäßverschluß. Sie kann aber trotz Obliteration negativ ausfallen bei gut ausgebildetem Kollateralkreislauf und nach Sympathektomie am erkrankten Bein. Bei der Vornahme der Probe liegt der Patient horizontal auf dem Untersuchungsbett und hebt die Beine bis zur Senkrechten. In dieser Haltung werden 2 Minuten lang kreisende Bewegungen im Sprunggelenk ausgeführt. Dabei treten beim Gefäßkranken nach kurzer Zeit Schmerzen auf, während der Gefäßgesunde bis zu 10 Minuten die Übungen durchführen kann, ohne Beschwerden zu empfinden. Die Beine blassen erheblich ab. Nun setzt sich die Versuchsperson rasch auf und läßt die Beine hängen. Beim Gesunden rötet sich die Haut der ganzen Extremität in 3 - 4 Sekunden, die Venen sind nach 4 - 6 Sekunden prall gefüllt. Bei einem Gefäßkranken dringt die Hautröte nur langsam von proximal nach distal vor. Bis die Rötung das ganze Bein erfaßt hat, vergehen oft bis zu 30 Sekunden und mehr, auch die Auffüllung der Venen ist entsprechend verzögert. Bei Verschluß fast aller Arterien füllen sich die Venen früher, weil hier Kurzschlüsse zwischen verhältnismäßig großen Arterien und Venen existieren. Die Prognose ist in solchen Fällen sehr schlecht.

c) Das typische Symptom obliterierender Gefäßerkrankungen ist das intermittierende Hinken. ERB (31) empfahl als erster, die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen im Bein nach Belastung als Maß für die Schwere der Durchblutungsstörung zu bestimmen. Diese sog. "Claudication-Time" weist bei fast allen Patienten große, individuelle Schwankungen auf, die von Witterungseinflüssen, persönlichem Wohlbefinden und nicht zuletzt vom guten Willen des Kranken abhängig sind. Daher muß die Claudication-Time unter konstanten Bedingungen (gleiches Tempo, dieselbe Gehstrecke) festgestellt werden. Trotz aller Nachteile hat sie sich, vor allem wegen ihrer leichten Bestimmung, klinisch gut bewährt. Allerdings können nur signifikante Verlängerungen der Gehstrecke als Besserung gewertet werden; zur Objektivierung eines Therapieerfolges ist sie allein nicht ausreichend.

d) Eine weitere einfache und völlig gefahrlose Untersuchungsmethode ist die Oscillographie. Mit ihrer Hilfe wird die einfachste Kreislaufgröße, die Pulswelle, registriert. Zwar leistet die Palpation sehr viel, jedoch können feine Seitendifferenzen, genauer zeitlicher Beginn der Pulsation nicht festgestellt werden. Das Prinzip der Oscillographie besteht darin, daß mechanische Druckimpulse der Arterie von einer luftgefüllten Blutdruckmanschette abgegriffen, über luftgefüllte Schläuche auf ein Verstärkersystem geleitet und auf einem Papierstreifen graphisch aufgezeichnet werden. Die rhythmischen Volumschwankungen werden unter verschiedenem Druck bilateral gemessen. Bei arteriellen Stenosen werden die Ausschläge kleiner oder verschwinden ganz. Zur Kritik der Methode sei angeführt, daß die absoluten Werte allein keinen Aufschluß geben. Nur vergleichende Betrachtungen zwischen zwei symmetrischen Stellen und die Form der oscillographischen Kurven erlauben Rückschlüsse auf die Durchblutung. Ein Vorteil der Methode besteht noch darin, daß schriftliche Aufzeichnungen des Befundes möglich sind.

e) Auf die Plethysmographie, insbesondere die Venenstauungsplethysmographie, sei hier nicht näher eingegangen. Zu unseren eigenen Untersuchungen benutzten wir einen von HESS (42) entwickelten Plethysmographen, der später ausführlich beschrieben wird.

Zur genauen Diagnosestellung wurden weitere, zum Teil auch komplizierte und nicht ungefährliche Methoden eingeführt, z. B. die Kalorimetrie, Rheographie und die Isotopenmethode. Besondere Bedeutung hat die Angiographie erlangt. Sie ist vor allem in Form der Serienangiographie eine Voraussetzung zu chirurgischen Eingriffen geworden. Ausführliche Darstellungen finden sich darüber in dem Buch von HESS (42) über "Die Obliterierenden Gefäßerkrankungen".

II. Zur Therapie der obliterierenden Gefäßerkrankungen

Die ideale, causale Therapie, die "pragmatische Therapie" im Sinne von JORES (44) gibt es für die obliterierenden Angiopathien bis jetzt noch nicht. Eine Heilung oder auch nur eine endgültige Hinderung in der Progredienz des Gefäßprozesses wird es wahrscheinlich so lange nicht geben, als uns die letzten, entscheidenden Einblicke in die ätiologischen Zusammenhänge dieser Erkrankungen verwehrt sind. Das therapeutische Bestreben geht zur Zeit dahin, die Kompensationsvorgänge des Organismus zu unterstützen und bei stellenweise verengten Gefäßen die unveränderten, peripheren Abschnitte zu erweitern und damit das Druckgefälle zu steigern, bei verschlossenen Arterien den Umgehungskreislauf zu fördern. Da die Ausbildung des Kollateralkreislaufes im wesentlichen von der Höhe der Strömungsgeschwindigkeit beeinflusst wird und diese vom Widerstand der peripheren Gefäße und vom Druckgradienten abhängt, bieten sich zwei Möglichkeiten für die Behandlung an, entweder den Blutdruck zu erhöhen oder den peripheren Widerstand zu senken. Die Einflußnahme auf den Druckgradienten ist nur sehr schwierig über die Erhöhung des Blutdrucks zu erreichen, während die Herabsetzung des Widerstandes durch vasodilatierende Maßnahmen leichter zu bewerkstelligen ist. Daher wurde in den letzten Jahren eine Vielzahl gefäßerweiternder Medikamente und Methoden entwickelt.

1. Vasodilatierende Substanzen in allgemeiner Anwendung

Die gefäßerweiternden Medikamente wurden intravenös, intramuskulär und per os angewandt. Der gewünschte Erfolg stellte sich allerdings nur in einem Teil der Fälle ein. Zwar beschrieben viele Autoren eine Besserung in der Gehleistung der Patienten, doch reichen diese subjektiven Feststellungen allein noch nicht aus, die Wirksamkeit eines Heilmittels zu beurteilen. HESS (42) und Mitarbeiter führten objektive Prüfungen von 16 vasodilatierenden Substanzen durch. Bei venenstauungsplethysmographischen Untersuchungen trat nur bei einem Viertel der Versuchspersonen eine geringe Mehrdurchblutung, bei einer erheblichen Anzahl von Probanden sogar eine Minderdurchblutung auf, die besonders bei der Behandlung mit Ganglienblockern auffällig war. Die Ursache dafür ist einerseits in der allgemein blutdrucksenkenden Eigenschaft dieser Stoffe zu suchen, zum anderen ist diese Wirkung auch mit dem "Borrowing-Lending-Phänomen" zu erklären,

das DE BAKEY (7) und Mitarbeiter beschrieben haben. Darunter verstehen sie, daß eine Mehrdurchblutung eines Gefäßgebietes durch eine Minderdurchblutung in einem anderen kompensiert werden muß. Ferner spielt die Elastizität der Gefäße eine bedeutende Rolle. So kann sich ein gesundes Gefäßgebiet mehr erweitern als ein pathologisch verändertes. Das Blut strömt deshalb vermehrt in gesunde Gebiete, der gewünschte Effekt bleibt aus oder schlägt sogar ins Gegenteil um. Die gleichen Beobachtungen konnten auch ELKIN und Mitarbeiter (30) machen. Nach intravenöser Verabreichung von Papaverin war bei plethysmographischen Messungen eine Mehrdurchblutung des gesunden, nicht des kranken Beins aufgetreten. Eine Ausnahme bilden nur die Adrenalinabkömmlinge. Sie wirken nicht nur vasodilatierend, sondern steigern auch gleichzeitig das Herzminutenvolumen (HESS (42)).

2. Vasodilatierende Substanzen bei intraarterieller Anwendung

Um die Nachteile der vasodilatierenden Maßnahmen bei allgemeiner Anwendung auszuschalten, suchte man das Medikament direkt in die erkrankte Arterie zu bringen. Einen Vorteil konnte man von dieser Methode nur erwarten, wenn die Substanz rasch am Ort der Erkrankung einwirkt und schnell wieder abgebaut wird, ohne daß wesentliche Mengen mit dem venösen Rückfluß in den allgemeinen Kreislauf gelangen.

Der Gedanke, auf arteriellem Wege Stoffe in den Körper zu bringen, ist schon sehr alt. Zur Mumifizierung von Leichen wurde die intraarterielle Injektion früher häufig angewandt. 1898 führte PARLAVECCHIO (70) und 1908 GOYANES (37) die ersten Versuche am lebenden Menschen unter dem Gesichtspunkt der Therapie durch.

Die Technik der intraarteriellen Injektion ist für den Geübten kaum schwieriger als die intravenöse. Der Patient wird auf einen flachen, harten Untersuchungstisch auf den Rücken gelagert. Ein Sandsack wird ihm unter das Gesäß geschoben, damit die Leistenbeuge der kranken Seite möglichst stark gestreckt und gehoben wird. Mit 3 Fingern der linken Hand wird die Arterie palpiert und beim Einstechen fixiert. Ohne Lokalanästhesie sticht man direkt unter dem Leistenband mit einer dünnen Nadel ziemlich senkrecht ein. Liegt die Kanüle in der Arterie, so schießt hellrotes Blut in die Spritze ein und die Nadel macht pulsierende Bewegungen. Dann wird das Medikament langsam und genau dosiert eingebracht. Nach Abschluß der Injektion wird ein Tupfer vom Patienten selbst auf die Einstichstelle, zur Vermeidung

eines Hämatoms, gedrückt. Die Injektion ist nach Aussagen der Patienten kaum schmerzhafter als eine intravenöse. Nebenwirkungen wurden bei Tausenden von intraarteriellen Injektionen nicht beobachtet.

Die gleichen vasodilatierenden Präparate, die bei allgemeiner Anwendung einen nur geringen Effekt gezeigt hatten, wurden nun intraarteriell injiziert. Zahlreiche Untersucher prüften die Wirkung von Acetylcholin, Ronicol, Hydergin, Dilatol, Euphyllin, Papaverin u. a. gefäßerweiternden Medikamenten. Sie berichten meist über ausgezeichnete Erfolge, die sie aber oft nur auf Grund von subjektiven Angaben der Patienten und mit Hilfe der Claudication time registrierten. Messungen des Blutstroms bei Anwendung von Adrenalin und Noradrenalin führten ALLEN, BARCROFT und EDHOLM (4) durch. PATTERSON und SHEPHERD (71) untersuchten die Wirkung von Histamin, Acetylcholin und Adenosintriphosphorsäure. HESS (42) stellte ebenfalls eine Reihe von Versuchen mit Adenosintriphosphorsäure an.

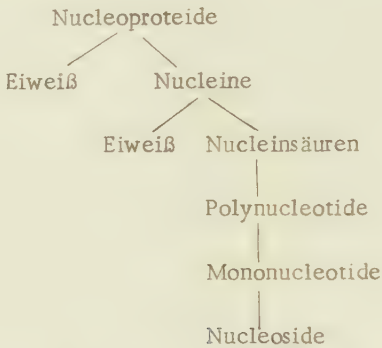
Auf Chemie, Pharmakologie und Physiologie der Adenosintriphosphorsäure und einer Lösung von Adenosintriphosphorsäure in Laevulose (Laevadenyl) sowie ihre Anwendung bei obliterierenden Gefäßerkrankungen sei hier im Rahmen unserer Arbeit näher eingegangen.

a) Adenosintriphosphorsäure (ATP)

Sie gehört zum Adenylsäuresystem (ADS), das im "Brennpunkt des Geschehens in jeder lebenden Zelle" steht (LANG (51)). Die Geschichte des ADS beginnt 1847 mit der Entdeckung der Inosinsäure im Fleischextrakt durch LIEBIG (59). Über zahlreiche Stationen wurde Adenin als letzte Purinbase durch KOSSEL (47) entdeckt. LEVENE und JACOBS (56) fanden das Adenosin. Die ATP wurde 1928 von LOHMANN (61) isoliert.

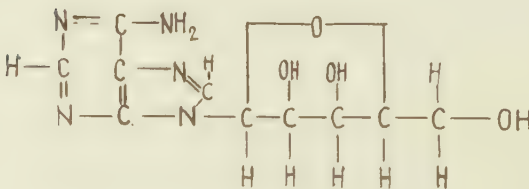
Die Herstellung der Adenylverbindungen erfolgt sowohl durch fermentative Spaltung der Hefe, als auch durch Phosphorylierung von Adenosin. Die Stabilität ist sehr gering. Die Reinigung der ATP von anderen Phosphorylierungsstufen ist ungeheuer schwierig. In jedem Präparat sind deshalb auch noch Vorstufen der ATP in wechselnder Menge enthalten.

aa) Die chemische Ableitung der wichtigsten Adeninverbindungen beginnt am zweckmäßigsten bei den Proteiden, diese sind Eiweißverbindungen, von denen als eine Untergruppe die Nucleoproteide abgetrennt werden. Wie ihr Name sagt, sind sie besonders häufig in Zellkernen anzutreffen. Durch Fermente werden sie bis zu den kleinsten Bausteinen aufgespalten.

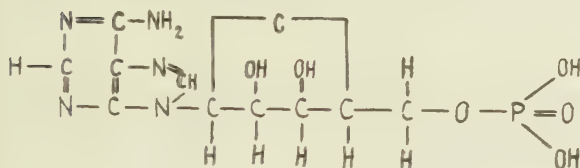


Ein Nucleosid ist auch das Adenosin, das aus einer Purinbase und einer C-Ribose besteht. Die beiden Bestandteile sind glykosidartig miteinander verbunden. Durch Einführung einer Phosphorsäure an das 5. C-Atom der Ribose entsteht ein Nucleotid, die Adenosinmonophosphorsäure (Muskeladenylsäure), durch Anlagerung von 2 weiteren Phosphorsäuremolekülen die Adenosintriphosphorsäure. (Der Anschaulichkeit halber fügen wir Strukturformeln bei.)

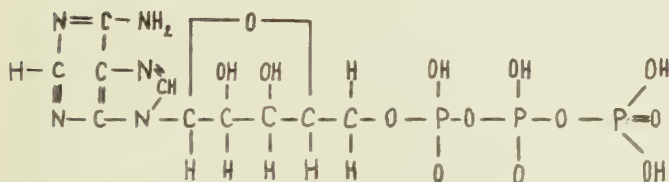
Adenosin:



Adenosinmonophosphorsäure:



Adenosintriphosphorsäure:



Hervorstechendstes Merkmal der ATP ist die lockere Bindung von 2 Molekülen Phosphorsäure. Bei Abspaltung dieser zwei Moleküle bei Glykolyse oder Gärung bildet sich die Muskeladenylsäure; auch ein Übergang in andere Substanzen des ADS ist möglich. Zwischen den einzelnen Verbindungen besteht ein "Fließgleichgewicht" (VON BERTALANFFY (12)). Pro Molekül Phosphorsäure wird ein bestimmter Energiebetrag frei. "Allgemein gesprochen findet man das ADS bei allen Phosphorylierungen in Aktion, weiter beim Stoffwechsel der Kohlehydrate, Fette und einzelner Vitamine, beim Wassertransport und bei der Aufrechterhaltung des Säure-Basengleichgewichts" (HERBRAND und JÄGER (41)). Die ATP ist vor allem notwendig als "explosionsartig" schneller Energieüberträger (HERBRAND und JÄGER (41)). LIPMANN (60) vergleicht den Phosphatkreislauf im Stoffwechsel mit einer Maschine, die elektrischen Strom erzeugt, der dann für verschiedene Zwecke verwendet wird.

bb) Mit bestimmten Einschränkungen läßt sich sagen, "daß die pharmakologische Wirkung abhängt von der Intaktheit der Amino-
gruppe, von der Intaktheit der Bindung an Zucker und vom Grade der Phos-
phorylierung". Allerdings ist diese Wirkung keine "Materialkonstante", son-
dern wird auch vom Zustand der reagierenden Gefäße beeinflusst (HERBRAND
und JAEGER (41)).

DRURY und SZENT-GYÖRGYI (27) entdeckten 1928 die gefäßerweiternde
Wirkung der Adeninverbindungen. Bei mikroskopischer Betrachtung der
kleinen Gefäße im intakten Kaninchenohr konnten BENNET und DRURY (11)
die Erweiterung nach intravenösen Adenylgaben unmittelbar beobachten.
Beim isolierten Kaninchenohr erhöht ATP entsprechend der Gefäßerweite-
rung auch die Durchflußmenge. ZIPF und GIESE (14) sahen gleichfalls
eine Erweiterung der Kapillaren und Arteriolen und einen erhöhten Füllungs-
zustand der Kapillaren. KORACH (46) berichtete über eine eindeutige Wei-
terstellung von Muskelgefäßen. Da "grundsätzlich die Gefäße des großen
Kreislaufes erweitert werden" (HERBRAND und JÄGER (41)), kommt es zu
einem Blutdruckabfall (vagotrope Wirkung). Zugleich tritt eine Verlangsa-
mung des Herzschlages im Sinne des Jarisch-Bezold Effekts ein, mit einer
Erweiterung der Coronargefäße. Deshalb wandten DIETRICH und SCHWIEGK
(24) u. a. die Muskeladenylsäure bei Angina pectoris an. Sie konnten eine
erhebliche Erleichterung der Beschwerden feststellen und fanden 12 bis 18 Stun-
den nach der Injektion sogar eine Verbesserung des EKG-Befundes. Ferner
wirken die Adenylverbindungen regulierend auf die Tätigkeit arbeitender
Organe und verursachen bei intraarterieller Zufuhr (besonders ATP) eine
tetanische Muskelkontraktion.

cc) Die gefäßerweiternde Eigenschaft der Adeninverbindungen
veranlaßte bald die Einführung in die Therapie der oblite-
rierenden Gefäßerkrankungen. Am wirksamsten erwies sich
Adenin, schon 0,1 mg Adenosin steigerte den Coronardurchfluß um 250 %.
FLEISCH und DEMENJOZ (34) zeigten die starke Überlegenheit der ATP
gegenüber der Muskeladenylsäure hinsichtlich der Gefäßerweiterung.
PATTERSON und SHEPHERD (71), vor allem aber HESS (42) und Mitarbeiter
stellten bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien in einer Reihe von
Untersuchungen fest, daß die ATP bei intraarterieller Anwendung allen andere
Präparaten eindeutig überlegen ist. Die Werte wurden mit der Venenstauungs-
plethysmographie gewonnen und dabei das höchste Blutstromvolumen aller
vasodilatierenden Stoffe gemessen. In jedem Fall kehrte das Blutstromvolumen

nach wenigen Minuten wieder zum Ausgangswert zurück. HESS (42) kam zu dem Schluß, daß "der wirkungsvollste Stoff die ATP ist, die mit 1 mg/Min. regelmäßig eine maximale Reduzierung der peripheren Widerstände bewirkt". Über gute Erfolge berichtete auch DUBOIS-FERRIÈRE (28), besonders wenn der Verschluß einer Arterie noch nicht allzuweit zurücklag.

Die Wirkweise der ATP ist noch ziemlich ungeklärt. Allgemein wird der Angriffspunkt der ATP weit peripher gesucht, wahrscheinlich liegt eine "unmittelbare Beeinflussung der Blutgefäßmuskulatur" vor (HERBRAND und JÄGER (41)). FLEISCH (33) dagegen macht die "nutritive Gewebssensibilität" dafür verantwortlich, d.h. unter dem Einfluß gefäßwirksamer Substanzen, wie ATP, kommt es zu einer Reizung spezifischer nervöser Elemente, die die Erregung in das Reizzentrum weiterleiten und eine Gefäßerweiterung veranlassen.

Bei neueren Forschungen fand man, daß bei hyp- und anoxämischen Zuständen der Muskulatur der ATP-Gehalt absinkt. Eingehende Untersuchungen richteten sich darauf, ob mit der Zufuhr der ATP von außen dieser Mangel behoben werden kann. Da die angewandte Dosis im Verhältnis zu dem Bestand des Körpers an Adenylverbindungen sehr klein ist, ist nicht recht einzusehen, "daß ein winziger Bruchteil der im Gesamtorganismus vorhandenen großen Menge von Adenylverbindungen zu einer starken Wirkung führen soll, wenn sie von außen zugeführt wird" (HERBRAND und JÄGER (41)).

Die kurze Vermehrung des Blutstromvolumens wurde von allen Untersuchern festgestellt und u. a. mit dem schnellen Abbau durch spezifische Fermente mindestens bis zu dem gefäßinaktiven Adenin erklärt. Die Sofortwirkung der ATP wird dem Effekt als Potentialgift im Sinne Straubs zugeschrieben. Diese Auffassung könnte durch die Abhängigkeit der Gefäßwirkung von der Injektionsgeschwindigkeit, d.h. von der Konzentration der Substanz in der Arterie eine Erklärung finden.

Die länger anhaltende Wirkung der ATP, weit über die Dauer der Blutstromvolumen-Steigerung hinaus, ist nach HESS (42) durch ein passives Gefäßtraining bedingt. Die Wirkung ist aber nicht nur von der Injektionsgeschwindigkeit, sondern auch von der Dosis abhängig. HESS (42) und AGGARWAL (2) stellten eine optimale Wirkung bei 1 mg ATP pro Minute fest. Ein Überschreiten der Dosis führte zu keiner Verbesserung.

Bei intraarterieller Injektion der ATP wurden noch keine Nebenerscheinungen beschrieben. Die Patienten verspürten keine Schmerzen und gaben meist ein angenehmes Wärmegefühl an. Bei intravenöser Applikation da-

gegen kommt es gelegentlich zu Oppressionsgefühl, Schwindel und Übelkeit durch einen zentralen Vagusreiz.

Kommen allerdings durch ein Trauma ATP und seine Abbaustufen in größeren Mengen in den allgemeinen Kreislauf, so wird dadurch ein Schock ausgelöst, der unter Umständen tödlich enden kann (DUBOIS-FERRIÈRE (28)). Da FLEISCH (33) noch eine Gefäßwirksamkeit bei einer Verdünnung von 1 : 5 000 000 nachweisen konnte, ist die Gefährlichkeit einer Überschwemmung des Kreislaufes mit ATP durchaus verständlich.

b) Laevadenyl

Laevadenyl ist chemisch ein Kombinationspräparat von 5 mg Adenosintriphosphat und seiner biologischen Vorstufen in 10 ml 2% iger Laevuloselösung. Der Gedanke, neben der ATP zusätzlich noch Fruktose an den minderdurchbluteten Muskel zu bringen, entstand aus der Überlegung, möglichst viele energieliefernde Substanzen in die zuführende Arterie zu injizieren. Fruktose steht nämlich im Gegensatz zu Glukose als Substrat energieliefernder Prozesse schneller zur Verfügung. Ihre C_6 -Kette wird nach Phosphorylierung durch ein spezifisches Ferment schnell aufgespalten. LAMPRECHT und HOCKERTS (30) beobachteten die Wirkung von Fruktose und Glukose im Herzmuskel. Sie stellten fest, daß nach beiden Zuckern das Coronarminutenvolumen sich vergrößert. Nach Glukose ist die Sauerstoffentnahme des Herzmuskels aber stärker als nach Fruktose. Sie konnten damit zeigen, daß die Laevulose bei erhöhter Leistung des Herzmuskels den Sauerstoffverbrauch nicht steigert, sondern sogar vermindert. Dieser Gesichtspunkt ließ natürlich die Einführung der Fruktose in die Therapie der obliterierenden Gefäßkrankheiten wünschenswert erscheinen. HESS (42) und Mitarbeiter konnten aber bei venenstauungsplethysmographischen Untersuchungen nicht bestätigen, daß die Kombination von ATP und Fruktose gegenüber der reinen ATP das Blutstromvolumen steigert. Sie fanden im Gegenteil, daß die ATP ohne irgendeinen Zusatz dem Kombinationspräparat deutlich überlegen war. HESS (42) stellte eingehende Untersuchungen über das Dosiswirkungsverhältnis verschiedener Adenylverbindungen und Kombinationspräparate an. Er setzte das Dosiswirkungsverhältnis von ATP auf 1,0 fest und fand z. B. für Laevadenyl einen Wert von 1,236 im Vergleich zu ATP.

3. Die intraarterielle Gasinsufflation

Allein die Vielzahl der Medikamente, die zur Behandlung der obliterierenden Gefäßerkrankungen zur Verfügung stehen, beweist, daß das wirksame Präparat noch nicht gefunden wurde. Deshalb wurde eine neue Behandlungsmethode zur Lösung des ungeklärten Therapieproblems gesucht. Nachdem die Brüder FIOLE (32) erstmals Sauerstoff in die Arterien zur Behandlung des Gasbrandes eingebracht hatten, führte LEMAIRE (53) die intraarterielle Gasinsufflation in die Behandlung der obliterierenden Gefäßkrankheiten ein. Wahrscheinlich spielte auch die Überlegung eine Rolle, dem minderdurchbluteten Muskel Sauerstoff in genügender Menge von außen zuzuführen. Heute wird von vielen Untersuchern der nutritive Effekt des Sauerstoffs abgelehnt; denn es ist ziemlich gleichgültig, welches Gas infundiert wird. JUDMAIER (45), MARSHAL und WHELAN (63) berichten über gute Erfolge der Sauerstoffinsufflation, während andere Untersucher, unter ihnen HESS und HARTMANN (42) keine überzeugenden Effekte beobachten konnten.

Die Nebenwirkungen der Therapie sind im allgemeinen geringfügig, jedoch wurden in seltenen Fällen ernste Komplikationen, z.B. Querschnittslähmungen beschrieben. Neuerdings berichtet OSTER (69) von einer Behandlung mit Oxygen, einem Gemisch aus molekularem Sauerstoff und 1 % Ozon. Die Gasmenge, die bei diesem Verfahren infundiert wird, ist kleiner und die geringe Menge Ozon wirkt bakteriostatisch. Der Untersucher berichtet über gute Erfolge.

4. Chirurgische Behandlung

Da die konservative Therapie in vielen Fällen völlig unbefriedigend war, trat die chirurgische Behandlung in zunehmendem Maße in den Vordergrund. Die lumbale Grenzstrangresektion wird schon seit längerer Zeit durchgeführt. Sie hat aber nur dann ihre Berechtigung, wenn die Haut in besonderem Grade in Mitleidenschaft gezogen ist, denn der Eingriff verspricht nur dann Erfolg, wenn die betroffenen Gefäße unter einem "hohen sympathischen Tonus" stehen (HESS (42)). Die Muskeldurchblutung, die im Gegensatz zur Blutversorgung der Haut fast ausschließlich lokal-chemisch gesteuert wird, ist nach dem "Borrowing-Lending-Phänomen" DE BAKEY (7)) eher verringert. Die Sympathektomie stellt zudem einen erheblichen Eingriff in den Organismus dar, der anphysiologische Verhältnisse schafft und bei nicht streng indizierten Fällen deshalb abgelehnt werden muß.

Eine weitere chirurgische Möglichkeit besteht in der Ausführung von Gefäßplastikoperationen und Embolektomien. Sie sind nach sorgfältiger Diagnostikstellung mit Hilfe der Angiographie und bei lokaler Begrenzung der pathologischen Gefäßwandveränderungen die Methode der Wahl geworden. Auf der 12. Deutschen Therapiewoche in Karlsruhe berichtete SCHLICHT über ausgezeichnete Erfolge dieser Behandlung.

5. Allgemeine Maßnahmen

Auf der Suche nach neuen Therapiemöglichkeiten sah man sich veranlaßt exogene Faktoren auszuschalten, die als Teilursachen in der Pathogenese der obliterierenden Gefäßkrankheiten bekannt waren. Nach beinahe einstimmiger Meinung zählt der Tabakgenuß dazu. RATSCHOW und HASSE (76) fanden bei 1 200 Patienten mit arteriellen Verschlusskrankheiten nur 4,9 % Nichtraucher. HESS (42) konnte mit eigenen Statistiken diese Beobachtung bestätigen. Allgemein wird dem Nikotin die Gefäßwirksamkeit zugeschrieben. COFFIN (22) und Mitarbeiter stellten bei plethysmographischen Untersuchungen fest, daß das Blutstromvolumen 1 - 2 Sekunden nach Einatmung des Rauches auf ein Viertel herabgesetzt war. Die Verminderung hielt 75 bis 80 Sekunden an. Die gleichen Untersucher berichteten interessante statistische Ergebnisse über den Einfluß des Rauchens bei Patienten mit Endangiitis obliterans. Von denen, die nach gestellter Diagnose noch weiter rauchten, kamen 92 % zur Amputation, während von denen, die das Rauchen aufgegeben hatten, nur 8 % sich einer solchen unterziehen mußten. Viele Autoren behaupten deshalb, daß im Tabakentzug bis jetzt die einzige reale Therapiechance liege. Tatsächlich wird von fast allen Ärzten ein Rauchverbot ausgesprochen.

Eine ebenso einfache wie wirkungsvolle Behandlung stellen auch Gehübungen und Spaziergänge des Patienten im Rahmen seiner Leistungsmöglichkeit dar. Wie alle konservativen Maßnahmen wirken sie durch die Erzeugung einer reaktiven Hyperämie im Sinne eines Gefäßtrainings zur weiteren Ausbildung eines kollateral-Kreislaufes (HESS (42) und RATSCHOW (75)). PORJE und LUNDBERG (74) führten vergleichende Untersuchungen mit zwei Patientengruppen durch. Die Hälfte der Versuchspersonen erhielt vasodilatierende Substanzen, während die andere ausschließlich Gehübungen machte. Zwischen beiden Blocken bestand nach Abschluß des Versuchs kein Unterschied in der Gehleistung.

Abgesehen von der chirurgischen Behandlung, sind die aufgezeigten Maßnahmen der Therapie bezüglich der Prognose der Erkrankung sehr begrenzt. Im allgemeinen schreitet das Gefäßleiden langsam fort. Die Lebenserwartung hängt weitgehend davon ab, ob und welche Gefäßgebiete neben denen der Extremitäten zusätzlich betroffen werden.

III. Klinisch-Therapeutische Prüfung von Medikamenten im doppelt blinden Versuch

1. Definition

Unter einem doppelt blinden Versuch verstehen wir ein Verfahren der Arzneimittelpfung, bei dem weder der Patient noch der untersuchende Arzt weiß, ob es sich bei der geprüften Substanz um ein Medikament oder um ein im pharmakologischen Sinn unwirksames Präparat handelt. Er ist eine Weiterentwicklung des sog. einfach blinden Versuchs, bei dem nur der Patient nicht wußte, ob er ein "Placebo-Präparat" oder ein Medikament erhielt.

2. Notwendigkeit des doppelt blinden Versuchs

Der Patient sucht bei seinem Arzt Heilung, auf welche Weise sie ihm gebracht wird, ist dem Kranken letzten Endes völlig gleichgültig. Der exakt denkende Arzt muß sich jedoch über die Wirkungsweise seiner Therapie klar sein, um jeweils für den Einzelfall die beste Behandlungsmethode wählen zu können. Er braucht dazu einen objektiven Beweis, denn die Möglichkeiten der Selbsttäuschung sind für den Arzt groß, besonders wenn die Beurteilung der Besserung von subjektiven Momenten abhängig ist. Aber selbst die Deutung objektiver Befunde, wie Röntgenbilder, Blutausschrie u. a. wird oft bewußt oder unbewußt von einem Wunschbild beeinflußt. BLEULER (13) sah diese Gefahren und mahnte schon vor Jahrzehnten davor, "autistisches Denken" einströmen zu lassen; vor allem die Wahrheit zu suchen sei Aufgabe des Arztes.

Grundsätzlich stehen dem Arzt drei Behandlungswege offen (JORES (44)). Er kann einen Patienten pragmatisch, magisch und durch Psychotherapie behandeln. Von der dritten Möglichkeit sei hier im Rahmen unserer Arbeit abgesehen. Sie bildet einen gesonderten Problemkreis und spielt vor allem in unseren eigenen Versuchen keine Rolle.

Unter pragmatischer Therapie versteht JORES (44) die causale Therapie, bei der wir aus einer "direkten Einsicht in pathophysiologische Vorgänge" handeln und wirken können. Die Zahl dieser Behandlungsmöglichkeiten ist allerdings noch äußerst gering. Die Therapie mit Vitamin B₁₂ bei pernicioser Anämie und die Therapie mit Insulin bei Diabetes mellitus mögen hier als Beispiele dafür angeführt werden (JORES (44)).

Die Kriterien der pragmatischen Medizin faßt JORES (44) in einige Punkte zusammen. So ist ein pragmatisch wirkendes Heilmittel nur bei einer streng definierten Krankheit erfolgreich, die Wirkung ist so zuverlässig, daß ein Versagen einen Zweifel an der Diagnose aufkommen läßt und der Erfolg ist jederzeit bei dem gleichen Krankheitsfall und von allen Ärzten auf der ganzen Welt reproduzierbar. Der pragmatischen Behandlung stellt er die magische gegenüber. Sie spielt bei der großen Anzahl von Krankheiten, die pathophysiologisch noch nicht geklärt sind, eine bedeutsame Rolle. Wieder stellt er mehrere, für die magische Medizin, charakteristische Punkte auf. Bei der magischen Behandlung ist das Heilmittel bei einer großen Anzahl von Krankheiten wirksam, "die Wirkung ist unzuverlässig und ihr Erfolg kann nicht vorausgesagt werden. Ein Mißerfolg berechtigt zu keinem Zweifel an der Diagnose" (JORES (44)), die Wirkung schwacht sich bei Wiederholung ab und ist nicht beliebig zu reproduzieren.

Der Erfolg hängt bei der magischen Therapie vom Vertrauen des Patienten und vom Glauben des Arztes an sein Tun ab. Dabei ist die Persönlichkeit des Arztes und die Arzt - Patient - Beziehung von erheblicher Bedeutung, während bei der pragmatischen Therapie der Arzt auch ohne Kontakt mit seinem Patienten stehen kann.

Um pragmatische und magische Wirkweise voll abgrenzen zu können und den Wert oder Unwert eines Medikaments zu erkennen, sind objektive Methoden der Arzneimittelpfprüfung notwendig geworden. Die einfache Feststellung von Arzt und Patient, daß eine Besserung eingetreten sei, genügt nicht mehr den Anforderungen einer modernen Therapieforschung. Aus der Erkenntnis, daß die therapeutischen Erfahrungen des einzelnen nicht ausreichend sind, forderte WUNDERLICH (93) schon 1851 in seiner Antrittsvorlesung in Leipzig "einen Plan zur festeren Begründung der therapeutischen Erfahrungen" und wandte sich dagegen als einzige Gewähr erfolgreiche Behandlung "Reminiszenzen aus der Praxis anzuführen". 1922 schlug die MARTINI (64) als Grundlage der wissenschaftlichen Arz

neiforschung die "unwissentliche Versuchsanlage" (den einfach blinden Versuch) mit therapeutischem Vergleich, Wahrscheinlichkeitsrechnung und Ausschaltung von Mitursachen. Er führte das therapeutisch-klinische "Experiment" ein, wobei er unter Experiment alle Vorgänge verstand, in denen die "Natur gezwungen wird, auf eine bestimmte Frage eine Antwort zu geben" (MARTINI (64)).

In den letzten Jahren ist man allgemein auf den doppelt blinden Versuch übergegangen. Die erste derartige Untersuchung wurde in Deutschland 1929 von SCHULTE (81) durchgeführt. In den folgenden Jahren wurde dem doppelt blinden Versuch keine große Bedeutung beigegeben und erst nach den Erfahrungen von GOLD (36) wurde er in weitestem Umfang in Amerika eingeführt. GOLD (36) berichtete über Untersuchungen mit Khellin, einem Präparat, das zur Behandlung der Angina pectoris angewandt wird. Im einfach blinden Versuch sprach die Mehrzahl der Probanden gut auf das Medikament an, während bei doppelt blindem Versuch mit dem gleichen untersuchenden Arzt Medikament und Placebo-Präparat gleich gut wirkten.

3. Psychische Voraussetzung für die Placebo-Wirkung

BEECHER (10) untersuchte 1955 die Reaktion von 1 000 Patienten mit verschiedenen Krankheiten im doppelten Blindversuch. Dabei kam er zu dem Ergebnis, daß $35,2 \pm 2,2\%$ dieser Patienten auf Placebos reagierten. JORES (44) schätzt den Prozentsatz der deutschen Bevölkerung, bei dem eine Wirkung eintritt, noch bedeutend höher.

Eine genaue psychologische Untersuchung derjenigen Patienten, die auf Placebo-Präparate ansprachen - sog. "Placebo-Reaktoren" - ergab, daß diese häufig an "nervösen" Störungen litten. Im Durchschnitt waren sie 5 Jahre älter als die "Nicht-Reaktoren" und gewohnt, Tabletten vom "Aspirintyp" zu nehmen. Sie zeigten sich ängstlich, suggestibel und waren aktive Kirchgänger. Im Krankenhaus fühlten sie sich geborgen und waren meist freundlich zu den Schwestern. Die "Nicht-Reaktoren" waren kühler, verschlossen, psychisch starr. Ein Intelligenzunterschied bestand nicht, Männer und Frauen reagierten im gleichen Prozentsatz (Untersuchungen von LASAGNA und Mitarbeiter (52) unter Hinzuziehung des Rohrschach-Tests).

Die Tatsache, daß die Schmerzen eines Patienten auf Injektion von physiologischer Kochsalzlösung verschwinden, ist allen Ärzten bekannt. Da die

neuen Untersuchungen ergaben, daß ein Drittel aller Menschen auf Placebo-Präparate reagieren, hat sich die Meinung, daß nur Neurotiker darauf ansprechen würden, als Irrtum erwiesen. Vielmehr reagieren diese oft nicht auf Schein-Präparate (Placebo), weil sie in ihrer Hingabefähigkeit gestört sind.

4. Experimentelle Anordnung

Die Auswahl der Patienten für den doppelten Blindversuch muß eine weitgehende Homogenität des Krankengutes sichern. So dürfen z.B. Patienten mit renalem oder essentiellem Hochdruck nicht in den gleichen Versuch einbezogen werden, vielmehr können nur Patientengruppen mit Hochdruck gleicher Genese verglichen werden. Innerhalb dieser Regel darf die Zuordnung der Patienten für Medikament oder Placebo nur rein mechanisch-zufällig erfolgen.

Die Durchführung des doppelt blinden Versuchs wird den mannigfachen Erfordernissen angepaßt. So können zwei Blöcke von Patienten bei akuten Erkrankungen einander gegenübergestellt werden, um die Wirkung von Heilmittel und Placebo ¹⁾ zu erproben. Bei chronischen Leiden dagegen ist die abwechselnde Gabe von Leerpräparaten und Medikamenten an eine Patientengruppe möglich. Einen anderen Weg fanden WANG und GRUBER (88). Sie ließen das Analgetikum, das geprüft werden sollte, um 6 und 18 Uhr, die Placebogaben um 12 und 24 Uhr einnehmen. In Abständen von 2 Stunden bekamen die Patienten ein Brett von einer Schwester vorgelegt, in dem sich 9 Löcher entsprechend der Schmerzintensität befanden. Jeder Proband mußte einen Stift in das entsprechende Loch stecken. Der Versuch wurde 5 Tage und Nächte fortgeführt. Bei diesen Patienten, die an postoperativen Schmerzen litten, bewährte sich Arzneimitteln und Placebo etwa gleich gut.

Die Ausschaltung von Mitursachen ist ebenfalls für den einwandfreien Ablauf des Versuchs von großer Wichtigkeit. (Es soll z.B. nach Möglichkeit kein zweites Präparat während der Versuchszeit gegeben werden usw.)

1) Der Ursprung des Wortes Placebo, "ich werde gefallen" ist das Anfangswort von Psalm 114,9 der Vulgata, der im Mittelalter bei der Totenvesper gesungen wurde. Später sprach man von einem "Placebo-Singen", wenn sich jemand angenehm machen wollte (STENDEL (83)). Websters new international Dictionary of the English language erklärt heute ein Placebo-Präparat als eine Medizin zur Beruhigung, zum Gefallen des Patienten.

Auch an das Placebo-Präparat selbst müssen bestimmte Anforderungen gestellt werden. Es muß zumindest nach Farbe, Form, Geruch, Geschmack und Applikationsform mit dem Original-Präparat übereinstimmen.

5. Theorien der Placebowirkung

Es ist eine Tatsache, daß der größte Teil unserer Heilmittel nicht aus der Einsicht in pathogenetische Vorgänge einer Krankheit entwickelt wurde. Obwohl dadurch eine causale Wirkung nicht möglich ist, tritt durch ihre Anwendung in zahlreichen Fällen eine Besserung der Beschwerden ein. Schon immer war auffällig, daß der Erfolg eines neuen Medikaments beim Erfinder besser war als beim Nachprüfer, daß Heilquellen nur am Ort selbst wirksam sind. Allgemein bekannt ist auch, daß Ärzte "schlechte Patienten" sind. Erfahrungsgemäß hilft eine Therapie, die gegen den Willen des Patienten durchgeführt wird, meist nicht und bei Operationen gibt es häufig Komplikationen, wenn der Patient nicht völlig frei seine Zustimmung gegeben hat. Diese Beobachtungen weisen auf Heilfaktoren hin, die nicht in der Natur der Heilmittel begründet sein können. Bei der erfolgreichen Anwendung der Placebo-Präparate bei einem Drittel aller Menschen entfalten wahrscheinlich ähnliche Heilfaktoren ihre Wirksamkeit. Mit dem Problem dieser Placebowirkungen beschäftigen sich gerade in den letzten Jahren eine Reihe von Autoren, deren Meinungen nun dargestellt werden sollen.

a) Die Placebo-Wirkung kommt durch bedingte Reflexe zustande, die nach STROTZKA (84) und CLAUSER (19) die häufigste und biologisch wichtigste Äußerung der Suggestibilität sind. Als Beweis führte CLAUSER (19) Untersuchungen an, die bei 16 Patienten mit neurotetanischen Anfällen durchgeführt wurden. Statt der vorher verwandten Calcium-Injektionen, die bekanntlich ein Wärmegefühl auslösen, wurden Substanzen verabreicht, die das gleiche Empfinden bewirkten. Die Krämpfe wurden wie bei Calcium-Injektionen immer schlagartig gelöst.

b) Andere Autoren nehmen an, daß der Erfolg der Placebo-Wirkung von der Suggestion abhängig ist. Darunter verstehen wir die Beeinflussung eines Menschen durch einen anderen, um die Gefühle des Patienten in eine bestimmte Richtung zu lenken. CLAUSER (19) führte Untersuchungen mit positiv und negativ gefärbten Suggestionen durch; der Unterschied war auffällig.

c) JORES (44) sieht die Hauptursache der Placebo-Wirkung in der Magie des Heilmittels. Es ist eine "Heilung aus dem Glauben" und erfordert sowohl die Hingabe und das Vertrauen des Patienten wie auch den "Glauben des Arztes an die Richtigkeit seines Tuns" (JORES (44)). (Vergleiche Seite 22). Nach CLAUSER (19) liegt die magische Wirkung "jenseits des mit naturwissenschaftlichen Methoden erfassbaren Bereichs". Damit soll die magische Wirkung nicht entwertet werden; sie kann vielmehr genauso wie die pragmatische Therapie zur Heilung des Patienten führen.

Es ist bekannt, daß das Medikament, im Gegensatz zu Chiropraxis, Frischzellentherapie u. a., nur eine geringe magische Kraft besitzt. Sie wird gesteigert, wenn das Medikament neu ist, aus natürlichen Stoffen besteht, aus dem Ausland kommt und viel kostet. Dabei ist der letzte Punkt besonders wichtig. LESLIE (55) wies in diesem Zusammenhang auf die Bedeutung der Applikationsform hin. Die Spritze sei meist am erfolgreichsten, "denn jede Injektion erfordert Hingabe und Auslieferung". Ein bitter schmeckendes Medikament wirkt auch fast immer besser als ein indifferentes usw. CLAUSER und KLEIN (20) dagegen beobachteten, daß die placebo-wirksamste Form bei jedem Symptom anders sei. So stellten sie z. B. bei Schlafstörungen fest, daß 49 % auf Tabletten, 60 % auf einen Schlafrunk und 81 % auf leuchtend rote Gelatinekapseln positiv reagierten.

Die Wirkung der Placebopparate erstreckt sich aber nicht nur auf subjektive Besserungen, sondern ruft auch objektive Änderungen hervor. CLEGHORN (21) berichtet von einem psycho-neurotischen, ängstlichen Patienten, der Kochsalzinjektionen erhalten hatte. Auf diese Spritzen hin traten bei ihm dieselben Effekte auf, die ACTH bei einem normalen Menschen auslöst. Bei der Untersuchung wurde eine Vermehrung von neutrophilen Zellen und ein Abfall von Lymphocyten und eosinophilen Zellen gefunden. Die C_{17} -Ketosteroidausscheidung war verändert.

Da ein Placeboparat bei einem Teil der Patienten eine pharmakologische Wirkung entfaltet, ist es interessant, daß dann auch gelegentlich die bekannten Nebenwirkungen eines Medikamentes auftreten. Viele Autoren berichten über Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel ihrer Patienten nach Anwendung von Placebopparaten. WOLF und PINSKY (91) teilen einen besonders eindrucksvollen Fall mit. Ein Patient hatte früher Streptomycin-Spritzen bekommen. Bei einem Placeboversuch traten die gleichen Nebenerscheinungen wie bei dem Medikament auf; er erlitt Hörverluste in hohen und tiefen Frequenzbereichen.

6. Zur Kritik des doppelt blinden Versuchs

Auch durch den doppelten Blindversuch ist die ideale Arzneimittelforschung noch nicht verwirklicht. Es gibt immer noch therapeutische Maßnahmen, die sich im Blindversuch nicht überprüfen lassen, wie physikalische Behandlung, chirurgische Eingriffe u.a. Außerdem ist der doppelte Blindversuch praktisch nur ein 1 - 1/2 fach blinder Versuch, weil der untersuchende Arzt weiß, daß ein Placebo-Präparat angewandt wird. Eine völlige Ausschaltung der Persönlichkeit des Arztes ist auch bei dieser Anordnung nicht möglich. Von juristischer Seite wird teilweise der Einwand gemacht, daß die Durchführung eines doppelten Blindversuches ohne Einwilligung des Patienten eine Täuschung sei. JORES (44) führt dagegen aus, daß bei vorheriger Befragung des Patienten eine wichtige Voraussetzung des Versuches ausfallen würde. Von einer Täuschung könne auch nicht gesprochen werden, weil das Placebo Präparat im pharmakologischen Sinn zwar unwirksam sei, aber einen starken psychologischen Effekt habe und sogar zur Heilung führen könne. Daß ein Placebopräparat eine "mächtige Substanz" (JORES (44)) ist, beweisen auch die auftretenden Nebenwirkungen. Zu Recht gibt auch LENDLE (54) zu diesem Einwand zu bedenken, daß fast unser ganzer Arzneischatz auf Empirie beruht und also durch praktische Erfahrung am Menschen gewonnen wurde. Selbstverständlich ist es sträflich, in lebensbedrohlichen Situationen und in Fällen, bei denen eine causale Therapie bekannt ist, einen Placeboversuch zu unternehmen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine objektive Prüfung von Medikamenten unbedingt nötig ist. Der doppelte Blindversuch ist dazu geeignet, wenn die gewonnenen Ergebnisse nicht nur klinisch, sondern auch mathematisch-statistisch ausgewertet werden, "wobei die Grundsätze und Verfahren von MARTINI (64) heranzuziehen sind" (KUSCHINSKY (49)). Ein Medikament, "das sich im Blindversuch bewährt, ist hochwirksam. Ein negatives Ergebnis spricht nicht in jedem Fall gegen das Medikament" (PFLANZ (72)).

An Hand der Literatur versuchten wir, das Bild der obliterierenden Gefäßkrankheiten, ihre Behandlung und die Wichtigkeit der objektiven Prüfung eines Therapieerfolges darzustellen. Sehr viele Autoren berichteten über ausgezeichnete Erfolge mit den verschiedensten Medikamenten und Methoden. Sie gewannen ihre Ergebnisse aber zum Teil auf Grund subjektiver Feststellungen.

Wir machten es uns zur Aufgabe, bei der intraarteriellen Behandlung obliterierender Angiopathien mit ATP und Laevadenyl einen Vergleich anzustellen und beide Medikamente durch objektive Methoden im doppelten Blindversuch zu prüfen.

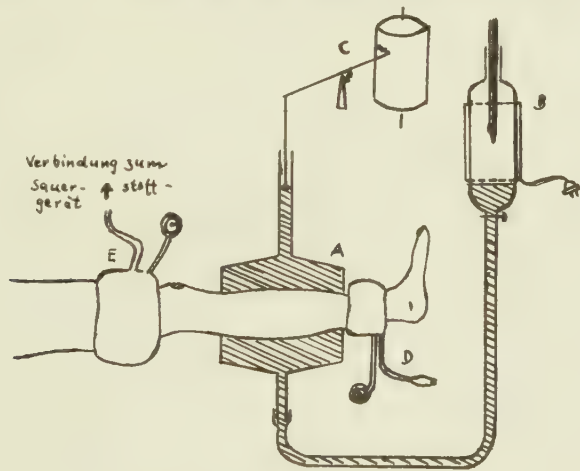
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Methodik

Zur Prüfung von ATP und Laevadenyl im doppelt blinden Versuch mit physiologischer Kochsalzlösung als Placebo-Präparat wählten wir die Venenstauungsplethysmographie als objektive, die Claudication-Time als subjektive Methode.

1. Venenstauungsplethysmographie

Sie ist ein relativ einfaches Verfahren, das vor allem als einzige Methode quantitative Messungen des Blutstromvolumens in den Extremitäten beim Menschen erlaubt. Sie wurde 1905 von BRODY und RUSSEL (14)



Schematische Darstellung des Plethysmographen 1)

- | | |
|---|--|
| A = Plethysmographenrohr | D = Blutdruckapparat |
| B = graduierter Glaszylinder mit
Heizmanschette u. Thermometer | E = Oberschenkelblutdruck-
manschette mit Manometer |
| C = Kymograph | |

1) Die Abbildung wurde dem Buch: "Die obliterierenden Gefäßerkrankungen" von HESS mit geringen Abänderungen entnommen.

entdeckt und von GRANT und PEARSON (38) u. a. weiterentwickelt. In Deutschland hat sich vor allem HESS (42) mit dieser Methode beschäftigt und den von uns benutzten Plethysmographen konstruiert.

Das Prinzip der Venenstauungsplethysmographie ist kurz folgendes: Man bestimmt den arteriellen Einstrom bei venöser Stauung, in unserem Fall die Volumenzunahme der Wade bei venöser Stauung am Oberschenkel. Aus der Volumenzunahme der Wade in der Zeiteinheit läßt sich leicht der arterielle Blutzufluß in ml/100 ml/Gewebe/Minute berechnen. Die Volumenzunahme setzt sofort nach venöser Stauung ein, ist aber für einige Sekunden linear, weil die Venen eine größere Blutfülle aufnehmen können, ohne daß der Druck ansteigt. Die Vorstellung von GRANT und PEARSON (38), daß mit der Venenstauungsplethysmographie nur allein die Muskeldurchblutung nachgewiesen wird, hat sich als irrig erwiesen. BARCROFT, BOCK, HENSEL und KITCHIN (8) konnten nachweisen, daß Volumänderungen der Akren sich vorwiegend auf die Haut, solche mehr proximaler Bezirke auf die Muskulatur beziehen.

Der einfachste Plethysmograph stellt einen starren Hohlzylinder dar, in den die Extremität eingeführt wird (RATSCHOW (75)). Der von uns benutzte Plethysmograph (siehe Skizze) besteht aus einem Plexiglasrohr, das 18 cm weit und 15 cm lang ist. In diesem Rohr liegt eine rohreuförmig geklebte Gummimanschette, die etwa doppelt so lang ist. Die Enden der Manschette sind auf beiden Seiten auf den Rand des Glasrohrs geschlagen und mit diesem wasserdicht verbunden. So entsteht zwischen Plexiglasrohr und der Gummimembran ein Raum, der von unten her durch eine Bohrung mit Wasser gefüllt werden kann. Dieses System ist vertikal verschieblich und wird nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren so eingestellt, daß der Wasserspiegel im Steigrohr den Schwimmer anhebt. Im Scheitel des Plexiglasrohrs ist nämlich ein etwa 20 cm langes Steigrohr von 1,5 cm Durchmesser eingelassen. Aus einem 3 - 4 Liter fassenden, heizbaren, graduierten Glaszylinder wird das Wasser, das auf 32 Grad erwärmt wurde, bis zur Nullmarke des Steigrohres gefüllt. (Erwärmtes Wasser wird zur Vermeidung von Hautreizen verwendet (ABRAMSON (1))). Die Gummimanschette wird durch den Wasserdruck an die Wade fest gepreßt, sodaß kein toter Raum entstehen kann. Durch leichtes Bewegen des Fußes kann man kleine Luftblasen aufperlen lassen. An den Enden des Rohres verhindert eine Irisblende das Vorquellen der Gummimanschette. Das Volumen des Plethysmographen ist bekannt (bei uns 3 800 ml), die benötigte Wassermenge wird am Glaszylinder abgelesen und damit kann das Volumen der Wade errech-

net werden. Die Volumschwankungen des Extremitätenabschnitts sind am Flüssigkeitsspiegel des Steigrohres leicht zu sehen. Die Übertragung dieser Bewegungen auf einen Kymographen erfolgt mit einem Schwimmer, der an einem Faden mit Hebel schwerelos aufgehängt ist. Ein Synchronmotor bewegt einen Papierstreifen, worauf die Schwankungen in der Zeit graphisch festgehalten und in Sekundenabständen aufgezeichnet werden.

Bei der Messung liegt der Patient in Rückenlage. Die Wade wird in das Plexiglasrohr gebracht, das Extremitätenvolumen errechnet, dann am Oberschenkel und über dem Knöchel eine Blutdruckmanschette angelegt. Die Unterschenkelmanschette wird über einen Dreiwegehahn, der in Verbindung mit einem Sauerstoffgerät steht, auf übersystolischen Druck aufgeblasen, um das Versacken des arteriellen Blutzuflusses in die Gefäße des Fußes zu verhindern.

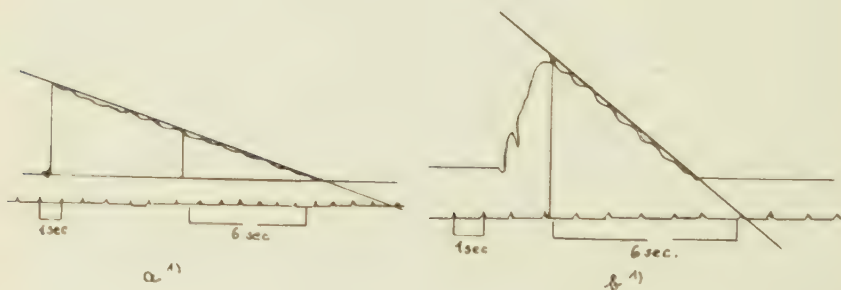
Mit Hilfe des Plethysmographen messen wir nun sowohl das Blutstromvolumen in Ruhelage der Beine als auch bei reaktiver Hyperämie nach maximaler Arbeitsleistung.

a) Zur Bestimmung des Ruhestromvolumens wird eine venöse Stauung am Oberschenkel (etwa 60 mm Hg) mittels des Sauerstoffgeräts mit einem Griff angelegt und gleichzeitig der Kymograph in Bewegung gesetzt. Die distale Stauung bleibt während einer Meß-Serie bestehen, am Oberschenkel wird alle 30 Sekunden 10 Sekunden lang gestaut. Während dieser kurzen Stauung ist der arterielle Zufluß vorhanden, ein venöser Abfluß nicht möglich. Das Volumen der Wade nimmt entsprechend dem Blutzustrom zu, was zu einem Ansteigen der Flüssigkeitssäule im Steigrohr führt. Bei der Ruhestrommessung wird jeweils 5 Minuten lang alle 30 Sekunden ein Diagramm aufgezeichnet, dann 5 - 10 Minuten (nach Lösung auch der distalen Stauung) pausiert. Nach dieser kurzen Unterbrechung werden die Messungen in gleicher Weise wiederholt. Die Ungenauigkeit der einzelnen Bestimmung kann so durch die Vielzahl ausgeglichen werden.

b) Da das Blutstromvolumen in Ruhelage der Beine auch beim Gefäß-kranken meist noch normal ist, ist erst das Ausmaß der reaktiven Hyperämie nach Belastung als Gradmesser der Durchblutungsstörung aufschlußreich. Ebenso kann ein Therapieerfolg erst durch die Steigerung des Blutstromvolumens bei reaktiver Hyperämie bewiesen werden.

Die Patienten mußten bei angelegter übersystolischer Stauung am distalen Unterschenkel und am Oberschenkel eine Plantarflexion des Fußes gegen Widerstand ausführen. Bei Auftreten der ersten Schmerzsymptome wurde die Arbeitsleistung unterbrochen, die Stauung am Oberschenkel geöffnet und nach 30 Sekunden die erste Messung ausgeführt. Durch die Wiederherstellung des Blutzustroms kam es zur reaktiven Hyperämie. Die Messung wurde in Abständen von 30 Sekunden wiederholt, bis die Kurve zu Ruhewerten zurückgekehrt war. Auch die Untersuchung des Bluteinstroms bei reaktiver Hyperämie wurde nach einer Pause von 10 Minuten im Interesse einer größeren Genauigkeit nochmals bestimmt.

Durch den Kymographen entsteht bei jeder Messung ein Diagramm, das die Volumenzunahme in der Zeit aufzeigt. Durch Anlegen einer Tangente an die Kurve läßt sich die Volumenzunahme geometrisch darstellen und nach Eichung in ml berechnen. Zur Veranschaulichung seien 2 Diagramme auf-gezeichnet.



a¹ = Blutstromvolumen in Ruhe

b¹ = Blutstromvolumen in maximaler reaktiver Hyperämie

1) Die Abbildungen wurden ebenfalls dem Buch: "Die obliterierenden Gefäßerkrankungen" von HESS entnommen.

Die Errechnung des Blutstromvolumens erfolgt nach einer besonderen Formel. Dabei wird zur Vereinfachung der Berechnung auf 1 Minute die Volumzunahme in 6 Sekunden dargestellt. Der Bluteinstrom in 100 ml Gewebe/Min ergibt sich dann aus folgender Formel:

$$\frac{\text{Volumen-Zunahme in 6 Sekunden (ml)} \cdot 10 \cdot 100}{\text{Gliedvolumen (ml)}}$$

2. Claudication-Time

Zur Ergänzung der plethysmographischen Messungen bestimmten wir noch vorher die Claudication-Time, die bereits oben näher erläutert wurde. Diese wurde bei unseren Untersuchungen unter konstanten Bedingungen registriert. Jeder unserer Patienten mußte sich nach Ankunft in der Klinik jeweils 10 - 15 Minuten ausruhen. Dann erst gingen wir gemeinsam mit der Versuchsperson auf derselben Strecke (Gang unserer Klinik) mit bestimmter Geschwindigkeit (etwa 120 Schritte in der Minute) auf und ab. Die Zeit, von Beginn des Gehens bis zum Auftreten von Schweregefühl in den Beinen oder erster Schmerzsymptome wurde mit einer Uhr gestoppt und als "Claudication-Time" für den einzelnen Patienten festgehalten.

II. Auswahl der Patienten und Untersuchungsbedingungen

Zur Erprobung von ATP und Laevadenyl hinsichtlich ihres therapeutischen Effektes bei der Behandlung obliterierender Gefäßerkrankungen wurden in der Zeit zwischen dem 21.3.57 und dem 10.4.58 92 Meßreihen mit insgesamt 14 Patienten an der Medizinischen Poliklinik der Universität München durchgeführt. Die Prüfung erfolgte, nach intraarterieller Anwendung der beiden Substanzen, mit den beiden beschriebenen Methoden, der Venenstauungsplethysmographie (Blutstromvolumen bei Ruhe und reaktiver Hyperämie) und der Claudication-time (durch den Gehtest) im doppelten Blindversuch.

Es handelte sich ausschließlich um ambulante Patienten im Alter zwischen 43 und 75 Jahren. Ein Drittel unserer Probanden stand noch in Arbeit, der gleiche Prozentsatz war wegen Erreichung der Altersgrenze bereits

pensioniert. Die übrigen Kranken waren wegen erheblicher Schmerzen oder Gehbehinderung auf Grund ihres Gefährleidens vorzeitig arbeitsunfähig geworden. Die Diagnose war mit den einfachen Untersuchungsmethoden und immer oscillographisch, in einigen Fällen auch durch eine Arteriographie gesichert. Bei all unseren Patienten lagen die arteriellen Verschlüsse schon einige Zeit (mitunter mehrere Jahre) zurück. Patienten mit akuten Obliterationen wurden in unsere Untersuchung nicht einbezogen, um eine weitgehende Homogenität des Krankengutes zu gewährleisten. Bei den meisten Versuchspersonen waren beide Beine erkrankt, die Symptome waren häufig aber an einer Extremität viel ausgeprägter. In diesen Fällen wurde nur ein Bein mit intraarteriellen Injektionen behandelt und ebenso das Blutstromvolumen mit Hilfe der Claudication-time und der Venenstauungsplethysmographie festgestellt. Alle Patienten gaben an, daß sie in früheren Jahren sehr starke Raucher gewesen seien.

Bei unserer einzigen Patientin bestand seit 11 Jahren ein mittelschwerer Diabetes mellitus. Ein anderer Kranker hatte ebenfalls seit Jahren eine Zuckerkrankheit leichteren Grades. Aus der Vorgeschichte eines weiteren Patienten war eine Erfrierung beider Füße im ersten Weltkrieg bekannt. Schmerzen in den Unterschenkeln traten bei zwei Versuchspersonen auch in Ruhe, besonders nachts auf, dagegen klagten alle anderen Kranken nur über Beschwerden nach einer mehr oder weniger langen Gehstrecke. Die Pulsation der arteria dorsalis pedis fehlte in den meisten Fällen (oft beidseits), ebenso waren die Pulse der arteria femoralis in der Leistenbeuge nicht oder nur schwach zu tasten. Durch die Oscillographie wurde in etwa 70 % der Patienten eine Obliteration der arteria femoralis gesichert; in den übrigen Fällen lag der Verschluß mehr peripher.

Die Versuche waren als doppelte Blindversuche angelegt, d.h. neben ATP und Laevadenyl wurde noch eine dritte, für die Gefäßerweiterung unwirksame Substanz (physiologische Kochsalzlösung) in den Versuch einbezogen, wobei weder dem Untersucher, noch dem behandelten Patienten bekannt war, welche der drei Substanzen pharmakologisch wirksam war. Eine Auswahl der Patienten für ein bestimmtes Präparat oder das Placebo wurde nicht vorgenommen. Rein mechanisch-zufällig erhielt der erste Patient die Substanz A (physiologische Kochsalzlösung), der zweite Substanz B (ATP), der dritte Substanz C (Laevadenyl) usw. Weiter teilten wir die Patienten in 5 Blöcke ein, wobei die 3 Patienten einer Gruppe annähernd zur gleichen Zeit behandelt wurden. Dagegen lag zwischen den einzelnen Versuchs-Reihen jeweils ein größerer Zeitraum. Innerhalb jeder Versuchs-

Gruppe verabreichten wir an je einen Patienten eine der drei Substanzen. Auch auf die Ausschaltung von "Mitursachen" (MARTINI (64)) wurde streng geachtet (z.B. keine gleichzeitige Verabreichung anderer gefäßwirksamer Medikamente).

Vor Beginn der intraarteriellen Injektionen führten wir bei jedem Patienten 3 Meßreihen in Abständen von einigen Tagen durch. Eine derartige Meßserie umfaßte die Claudication-Time, die erst 10 - 15 Minuten nach Ankunft des Patienten ermittelt wurde. Anschließend wurde das Blutstromvolumen mit der Venenstauungsplethysmographie in Ruhelage der Beine und bei reaktiver Hyperämie bestimmt. Das erste Merkmal (Claudication-Time) wurde jeweils nur einmal, die beiden anderen Größen zweimal gemessen.

Erstmals nach der 3. Untersuchung nahmen wir eine Injektion in die arteria femoralis vor. Im Rahmen des doppelten Blindversuchs wurde die Spritze nicht vom Untersucher, sondern vom Versuchsleiter gegeben. Jeweils nach Beendigung der Injektion hielten wir die Patienten an, in langsamem Tempo möglichst viel zu gehen. Außerdem legte man ihnen nahe, auf das Rauchen zu verzichten. Ob sie diese Empfehlung einhielten, entzog sich unserer Kontrolle.

Der einzelne Proband wurde in mindestens 6, höchstens 10 Meßreihen getestet und erhielt zwischen 10 - 15 Spritzen. Die Injektion erfolgte täglich (mit Ausnahme von Sonntag), während wir die Messungen jeweils vor Verabreichung der Injektion in Abständen von einer Woche durchführten. Die Prüfung aller 3 Merkmale (Claudication-Time, Blutstromvolumen bei Ruhe und reaktiver Hyperämie) wurde im Durchschnitt 6 - 7 Wochen nach Beginn der Injektionsbehandlung fortgeführt.

III. Untersuchungsergebnisse

1. Klinische Betrachtung

Mit den beschriebenen Methoden und unter den dargelegten Untersuchungsbedingungen wurden Ergebnisse gewonnen, die trotz einer möglich subjektiv positiven Wertung objektiv keinen Therapiefortschritt darstellten.

Es sei hier noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, daß es sich bei unserem Untersuchungsgut nicht um Patienten mit akuten Verschlüssen handelte, sondern um solche, bei denen die Gefäß-Obliteration schon längere Zeit bestanden hatte. Bei allen untersuchten Personen war eine negative oder abwehrende Haltung zur Therapie nicht vorhanden, Sie erwarteten und erhofften vielmehr nach vielen vergeblichen Behandlungsversuchen auch dieses Mal eine Besserung ihrer Beschwerden. Der Eindruck, den der Plethysmograph und die für viele Patienten neue Methode der intraarteriellen Injektionen machte, war sehr groß. Mehr als die Hälfte der Probanden bejahte sogar bereits eine Erleichterung ihrer Schmerzen während der ersten Behandlungstage und glaubte eine größere Gehstrecke zurücklegen zu können. Gelegentlich hörten wir von Patienten, an denen wir unsere Messungen vornahmen, daß bereits eine "Hilfstrategie" auf die "Behandlung" eingetreten sei, wobei zu erwähnen ist, daß sie bis dahin noch keine einzige Spritze erhalten hatten.

Leider mußten wir aber mit der objektiven Methode der Venenstauungsplethysmographie wie mit der subjektiven der Claudication Time-Bestimmung keine oder nur eine geringfügige Änderung des Blutstromvolumens oder der Geheleistung nach Injektionsbehandlung gegenüber der Vorbeobachtungszeit feststellen. Die Unterschiede zwischen Placebo Präparat einerseits und den Medikamenten andererseits, sowie zwischen ATP und Laevadenyl waren bei allen gemessenen Werten (Claudication Time, Ruheblutstrom und Blutstromvolumen bei reaktiver Hyperämie) keinesfalls auffällig.

a) Die Schwankungen der Claudication-Time waren bei unseren Patienten an den verschiedenen Meßtagen und zwischen den einzelnen Versuchs-Personen ganz erheblich. Die kürzeste Gehstrecke legten die beiden Patienten zurück, die schon in Ruhelage der Beine Schmerzen empfanden.

Bei der klinischen Auswertung konnten wir die Zahlen bis zu 7 Wochen nach Beginn der Injektionsbehandlung berücksichtigen, was bei der statistischen Auswertung aus methodischen Gründen nicht möglich war. Wir berechneten den Mittelwert der Claudication-Time vor und nach Beginn der Injektionsbehandlung für jeden einzelnen Patienten und für die Gesamtheit der Patientengruppen, die das gleiche Präparat erhalten hatten. Dabei stellten wir eine geringe Erhöhung der Gehleistung nach Beginn der Therapie fest, wobei kein Unterschied zwischen ATP, Laevadenyl und physiologischer Kochsalzlösung hervortrat. Die Steigerung war so gering, daß sie nicht zum Beweis eines Behandlungserfolges herangezogen werden konnte; zudem war die annähernd gleiche Erhöhung auch nach dem Placebo-Präparat aufgetreten (siehe folgende Tabelle).

Claudication-Time (in Sekunden)

Substanz A		Mittelwerte			
		der einzelnen Patienten		aller Patienten	
		vor Inh.	nach Inh.	vor Inj.	nach Inj.
Block I:	W. F.	78,00	122,14		
Block II:	K. R.	75,00	108,33		
Block III:	H. J.	171,60	135,00	96,15	114,49
Block V:	V. V.	60,00	92,50		
<u>Substanz B</u>					
Block I:	W.	61,66	94,28		
Block II:	C. F.	45,00	55,00		
Block III:	B. L.	35,00	35,33	58,83	80,97
Block IV:	W. A.	75,00	74,25		
Block V:	W. R.	77,50	146,00		
<u>Substanz C</u>					
Block I:	D. M.	185,00	217,50		
Block II:	H. W.	57,50	107,50		
Block III:	G. J.	135,00	165,00	117,00	143,60
Block IV:	P. K.	67,50	68,00		
Block V:	F. A.	140,00	160,00		

b) Die Messungen des Blutstromvolumens mit dem Venenstauungs-plethysmographen liefen der der Claudication-Time parallel und führten zu ähnlichen Ergebnissen.

aa) Bei der Bestimmung des Ruheblutstromvolumens bewegten sich die Mittelwerte, die auf dieselbe Weise wie die der Claudication-Time errechnet wurden, bei allen 2 Substanzen zwischen 1,67 und 2,57 ml vor und 1,61 und 2,17 nach Beginn der Therapie. Die Extremwerte betrugen 0,73 und 3,09 vor und 0,91 und 3,60 nach Beginn der Injektionsbehandlung. Selbst bei den beiden Patienten, die schon in Ruhelage der Beine Schmerzen angaben, konnten wir ein Ruhestromvolumen zwischen 1,57 und 2,65 messen. Eine Änderung des Ruheblutstromvolumens vor und nach der Behandlung war bei allen drei Substanzen nicht aufgetreten.

Ruheblutstrom (in ml)

Mittelwerte

der einzelnen Patienten aller Patienten
vor Inj. nach Inj. vor Inj. nach Inj.

Substanz A

Block I:	W. F.	5,09	3,60		
Block II:	K. R.	2,57	2,40		
Block III:	H. J.	0,73	0,91	2,42	2,11
Block V:	V. V.	1,30	1,53		

Substanz B

Block I:	W.	2,75	2,59		
Block II:	C. F.	2,65	2,37		
Block III:	B. L.	2,34	1,57	2,57	2,17
Block IV:	W. A.	2,84	2,52		
Block V:	W. R.	2,31	1,82		

Substanz C

Block I:	D. M.	2,72	1,78		
Block II:	H. W.	1,34	1,82		
Block III:	G. J.	2,02	1,69	1,67	1,61
Block IV:	P. K.	1,31	1,40		
Block V:	F. A.	0,96	1,37		

bb) Das Blutstromvolumen der reaktiven Hyperämie zeigte bei manchen Patienten im Vergleich gegen die Werte des Ruhestroms nur eine sehr geringe Steigerung. Die Differenzen zwischen den einzelnen Probanden und die individuellen Schwankungen an den einzelnen Meßtagen waren ganz beträchtlich. Die maximale reaktive Hyperämie gefäßgesunder Personen wurde nie erreicht. Während ein Gesunder den Ruhewert auf das 10 - 20 fache zu steigern vermag, trat bei unseren Versuchspersonen im Durchschnitt eine Erhöhung um das 3 - 4 fache, im Höchstfall um das 6 - 7 fache auf. Das zeitlich differierende Einsetzen der maximalen reaktiven Hyperämie nach Lösung der Stauung, das SHEPHERD (82) erstmals beobachtete und danach die Patienten in zwei verschiedene Reaktionstypen einteilte, konnten wir ebenfalls registrieren. Wie schon bei der Bestimmung der Claudication-Time und des Ruheblutstromvolumens sahen wir auch in der Höhe des Blutstromvolumens bei maximaler reaktiver Hyperämie keinen wesentlichen Unterschied zwischen den drei Präparaten. Während wir bei der Errechnung der Mittelwerte des Ruhestroms in gleicher Weise wie bei der Claudication-Time vorgehen, verwendeten wir zur Bestimmung des arithmetischen Mittels bei der reaktiven Hyperämie das jeweils größte Blutstromvolumen, unabhängig davon, ob es zeitlich sofort oder erst einige Minuten nach Lösung der Stauung aufgetreten war. Die absoluten Werte können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Blutstromvolumen bei maximaler reaktiver Hyperämie
(in ml)

		Mittelwerte			
		der einzelnen Patienten		aller Patienten	
		vor Inj.	nach Inj.	vor Inj.	nach Inj.
<u>Substanz A</u>					
Block I:	W. F.	7,24	6,37		
Block II:	K. R.	4,31	4,55		
Block III:	H. J.	6,66	7,50	5,65	5,96
Block V:	V. V.	4,39	5,45		

Substanz B

Block I:	W.	10,29	7,81		
Block II:	C.F.	4,00	4,03		
Block III:	B.L.	3,51	2,98	6,67	5,87
Block IV:	W.A.	8,38	8,26		
Block V:	W.R.	7,21	6,31		

Substanz C

Block I:	D.M.	4,41	5,59		
Block II:	H.W.	8,97	9,74		
Block III:	G.J.	9,65	6,92	7,44	6,54
Block IV:	P.K.	7,32	4,74		
Block V:	F.A.	6,89	5,73		

2. Statistische Betrachtung der Ergebnisse

Bei der statistischen Auswertung konnten nur die Meßreihen von 12 Patienten berücksichtigt werden.

a) Meßfehler

Eine eingehendere Untersuchung des aus den Doppelbestimmungen geschätzten Meßfehlers zeigt, daß dieser von der Substanz unabhängig ist, jedoch davon abhängt, ob man das Ruheblutstromvolumen (RST) oder das Blutstromvolumen bei reaktiver Hyperämie (r. Hy.) bestimmt. Als mittleren Fehler einer Doppelbestimmung ergibt sich bei der Berechnung des RST der Wert $\pm 0,318$, bei der Bestimmung der r. Hy. der Wert $\pm 0,608$, wobei diesen mittleren Fehlern 40 Freiheitsgrade zukommen.

b) Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse ¹⁾

Obschon die Meßreihen sich teilweise über einen längeren Zeitraum erstrecken, konnten wir, aus Gründen der statistischen Methodik, bei der Auswertung nur die beiden Messungen vor der Medikation und die drei Messungen bis zum 21. Tage nach Beginn der Behandlung berücksichtigen.

1) Herrn Klaus Liebrich, der die statistische Auswertung der Ergebnisse besorgte, sind wir zu großem Dank verpflichtet.

Bei dem RST und der r.Hy. faßten wir die zweifachen Messungen dieser Größen als je eine Doppelbestimmung auf und führten die Berechnungen mit den Mittelwerten dieser Doppelbestimmungen durch. Die zugrunde gelegten Meßergebnisse finden sich in den Tabellen 1 - 3. Die Claudication Time (CLT) ist hierin in Sekunden, die RST und die r.Hy. in ml/100 ml Gewebe/Min angegeben. Den Meßwert für die r.Hy. ermittelten wir durch quadratische Interpolation aus den drei ersten Meßwerten der reaktiven Hyperämie. Die Auswertung erfolgte getrennt für die drei Substanzen und die drei Merkmale. Dabei setzten wir die jeweils zum gleichen Zeitpunkt ab Beginn der Medikation bestimmten Werte der verschiedenen Probanden zueinander in Beziehung, da die Versuche den Zusammenhang zwischen den Merkmalen und der Behandlung aufzeigen sollten.

Als Maßzahlen zur statistischen Kennzeichnung der Versuchsergebnisse wurden für jeden Zeitpunkt Mittelwert $\bar{x}$ und Varianz s^2 zwischen den Meßwerten der Probanden verwandt. Diese Maßzahlen sind in den Tabellen 4 - 6 wiedergegeben.

Es war zu prüfen, ob die Abweichungen zwischen den zu verschiedenen Zeitpunkten genorign Mittelwerten wesentlicher Art sind, oder ob es sich hierbei nur um zufällige Schwankungen handelt. Diese Prüfungen führten wir in Form von zweifachen Varianz-Analysen durch, denen folgendes statistische Modell zugrunde liegt.

Als wesentliche, auf die Meßergebnisse wirksamen Faktoren werden die individuelle Variabilität der Patienten und die Wirkung der Therapie angesehen. Hierbei wird in erster Näherung angenommen, daß durch die Therapie eine für alle Patienten gleichgroße Änderung der Merkmale bewirkt wird, unabhängig von deren Ausgangslage. Durch die Varianz-Analyse wird dann die Gesamt-Varianz der Meßwerte in die Anteile zerlegt, die von der verschiedenen Ausgangslage der Probanden bzw. von der Wirkung der Therapie herrühren ("Varianz zwischen den Probanden" bzw. "Varianz zwischen den Meßtagen"). Bei RST und r.Hy. wurde außerdem noch der aus den Doppelbestimmungen ermittelte Meßfehler mit berücksichtigt.

Die in den Varianz-Analysen ermittelten Varianz-Komponenten der Gesamt-Varianz sind in der üblichen Weise in den Tabellen 7 - 9 zusammengestellt.

Für die statistische Beurteilung der Versuchsergebnisse ist die Wahl der Fehler Varianz, die den Prüfungen zugrunde gelegt wird, von ausschlag-

gebender Bedeutung. Diese Fehler-Varianz ist nicht mit dem reinen Versuchsfehler (Meßfehler), wie er sich aus den Doppelbestimmungen ergibt, gleichzusetzen. Die Messungen erfolgen weder beim gleichen Probanden noch bei den verschiedenen Versuchspersonen unter den gleichen physiologischen Bedingungen. Dieser Umstand ist bei der Festsetzung des Versuchsfehlers zu berücksichtigen. Die in den Varianz-Analysen ermittelte Rest-Varianz ist ein Maß für die Abweichung der empirischen Meßergebnisse von der oben dargelegten Arbeitshypothese. Es erscheint deshalb sinnvoll, sie als Schätzung des Versuchs-Fehlers zu verwenden. Bei der Auswertung der Ergebnisse über die CLT gingen wir dementsprechend vor. Bei dem RST und der r.Hy. berücksichtigten wir jedoch zusätzlich noch, zur Erhöhung der Präzision (Vergrößerung der Zahl der Freiheitsgrade), den Meßfehler, und verwendeten dementsprechend als Versuchs-Fehler das gewogene Mittel aus der Rest-Varianz und dem Meßfehler (siehe Tabellen 7 - 9).

Die eigentliche statistische Prüfung erfolgte mittels des F-Tests (Varianz-Quotienten-Test). Der Wert des Varianz-Quotienten F_{emp} aus der "Varianz zwischen den Patienten" und dem Versuchs-Fehler bzw. aus der "Varianz zwischen den Meßtagen" und dem Versuchs-Fehler, ist zusammen mit der ihm zukommenden Überschreitungs-Wahrscheinlichkeit an den entsprechenden Stellen der Tabellen der Varianz-Analysen angegeben, (Die Überschreitungs-Wahrscheinlichkeit allerdings nur dann, wenn sie höchstens 5 % beträgt). (Die Tabellen zu diesen Zahlen sind an den Schluß der Arbeit gestellt).

c) Besprechung der Ergebnisse nach der Statistik

Bei der CLT ergibt sich nur für die Substanz C ein Varianz-Quotient F_{emp} zwischen der "Varianz zwischen den Tagen" und dem Versuchs-Fehler, dessen Überschreitungs-Wahrscheinlichkeit höchstens 5 % ist. Es liegen somit nur bei der Substanz C wesentliche Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Meßtage vor. (Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage höchstens 1 %). Sie sind durch den starken Abfall zwischen der ersten Messung vor und der ersten Messung nach Beginn der Medikation bedingt.

Genau das gleiche Ergebnis erhielten wir beim RST und der r.Hy., allerdings ist die Irrtumswahrscheinlichkeit bei RST etwas größer (5 %). Auch in diesen Fällen äußert sich die Wirkung in einem Abfall zwischen der letzten Messung vor und der ersten nach der Medikation.

Bei den Substanzen A und B konnten statistisch wesentliche Unterschiede zwischen den Mittelwerten der einzelnen Meßtage bei keinem der drei Merkmale festgestellt werden (Tabelle 1 - 3).

Die Probanden unterscheiden sich sehr stark hinsichtlich ihrer Ausgangslage, was sich aus der Größe der "Varianz zwischen den Patienten" bzw. des zugehörigen Varianz-Quotienten ergibt. Umso bedeutsamer ist es, daß sie weitgehend homogen reagieren. Dies ergibt sich aus der Größe der Stichproben-Varianzen zu den einzelnen Zeitpunkten, und der Größe der Rest-Varianz in den Varianz-Analysen. Eine Prüfung der Homogenität der Stichproben-Varianzen s^2 nach BARTLETT, zeigt bei jedem Merkmal und jeder Substanz, daß die Unterschiede zwischen den zu verschiedenen Meßtagen gehörigen Varianzen s^2 als zufällig anzusehen sind. Dieses Ergebnis kann als Hinweis dafür gewertet werden, daß die Arbeits-Hypothese, die Wirkung der Substanzen auf die Probanden sei an jedem Meßtag annähernd von der gleichen Größe, den empirischen Sachverhalt mit hinreichender Genauigkeit wiedergibt.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß sich bei unserem ausgewählten Patientengut, nach subjektiver und objektiver Prüfung von ATP und Laevadenyl im doppelten Blindversuch, bei klinischer wie statistischer Betrachtung der Versuchsergebnisse, beide Medikamente ohne überzeugenden Effekt bei der Behandlung obliterierender Gefäßerkrankungen erwiesen,

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Unsere Ergebnisse, die im doppelt blinden Versuch mit den pharmakologisch wirksamen Substanzen Adenosintriphosphorsäure und Laevadenyl, sowie einem Leerpräparat (physiologische Kochsalzlösung) gewonnen wurden, lassen sich mit den Beobachtungen früherer Arbeiten nur schwer vergleichen. In den letzten 10 Jahren wurde eine Menge von Medikamenten zur Therapie obliterierender Angiopathien entwickelt und von vielen Untersuchern erprobt. Der erzielte Therapieerfolg wurde aber meist in subjektiven Besserungen registriert und nur manchmal durch objektive Methoden wie Oscillographie, Hauttemperaturmessungen u. a. nachzuweisen versucht. Es fehlen aber fast ganz die für die pharmakologische Prüfung eines Präparates geforderten Untersuchungen im einfach blinden Versuch (MARTINI (64)) oder im doppelt blinden Versuch. Dieser ist nach neueren amerikanischen Erfahrungen (GOLD (36)) dem einfach blinden Versuch überlegen und wird deshalb in Deutschland von JORES (44) u. a. als ausschlaggebend verlangt. Die Notwendigkeit einer objektiven Prüfung, insbesondere eines doppelt blinden Versuchs, steht auch auf Grund eigener Beobachtungen außer Zweifel; denn manche Patienten gaben eine Besserung ihrer Beschwerden allein schon nach Messung mit dem Venenstauungsplethysmographen an, ohne daß eine Therapie begonnen worden war.

Zum Problem der Placebowirkung sei auf BECHER (10) verwiesen, der zeigen konnte, daß etwa ein Drittel aller Menschen auf Placebo Präparate reagieren. Es mag an der Anzahl oder an den massiven organischen Veränderungen unserer Probanden gelegen sein, daß bei unseren Versuchspersonen eine deutliche, objektiv meßbare Placebo-Wirkung nicht zu finden war.

Unsere Ergebnisse wurden mit der Venenstauungsplethysmographie und der Claudication-Time im doppelten Blindversuch gewonnen. Die Claudication-Time ist nach HESS (42) u. a. trotz ihrer früher angeführten Nachteile eine brauchbare Untersuchungsmethode. POLAK, SNABL, PAVLICEK und HIALA (33) sahen wie wir große individuelle Schwankungen an den einzelnen Meßtagen und zwischen den einzelnen Probanden. Sie zogen nur wesentliche Verlängerungen als Kriterium eines Behandlungserfolges heran, wobei sie auch den Trainings- und Adaptationseffekt berücksichtigten und

nicht jede Steigerung des Gehvermögens allein der Wirkung der Therapie zuschrieben.

Bei der Bestimmung des Ruheblutstromvolumens mit dem Venenstauungsplethysmographen konnten wir wie HESS (42), BARCROFT und SWAN (9) im Durchschnitt 2 - 4 ml/100 ml Gewebe/Minute messen. Auch nach der Medikation steigerte sich das Ruheblutstromvolumen nicht, da die Durchblutung bei den meisten Gefäßkranken in Ruhelage noch ausreichend war und sich nicht von Gefäßgesunden unterschied.

Die Bedeutung der Blutvolumen-Messung bei reaktiver Hyperämie für die Diagnostik der obliterierenden Gefäßerkrankungen und die Beurteilung eines Behandlungserfolges ist außerordentlich groß. KRAUTWALD (48) spricht sogar von einer 100 prozentigen Zuverlässigkeit.

Grundsätzlich läßt sich nach unseren Ergebnissen feststellen, daß sich Adenosintriphosphorsäure und Laevadenyl bei intraarterieller Anwendung an unseren ausgewählten Patienten, die mit obliterierenden Angiopathien erkrankt waren, ohne überzeugenden Erfolg erwiesen. Laevadenyl, das sich von Adenosintriphosphorsäure nur durch die Einbringung von Fructose unterscheidet, ist in seiner Wirkungsweise der Adenosintriphosphorsäure prinzipiell gleichzusetzen (HESS (42)). Die Erwartungen, die sich an das Konformationspräparat Laevadenyl knüpfen, haben sich nicht bestätigt. Vielmehr konnten HESS (42) und AGGARWAL (2) beobachten, daß Adenosintriphosphorsäure ohne einen Zusatz die größte Blutstromvolumensteigerung bewirkte. Bei intraarterieller Anwendung konnten sie während und einige Minuten nach der Injektion die maximale Steigerung des Blutstromvolumens messen. Innerhalb weniger Minuten kehrte diese aber wieder zum Ruhewert zurück. Von den meisten Patienten wurde aber eine Besserung der Beschwerden auch noch für Stunden und Tage nach der Injektion angegeben, obwohl die reaktive Hyperämie längst abgeklungen war. Der Frage nach der Ursache dafür gingen HESS (42) u. a. eingehend nach.

Nach Forschungen von HESS (42) und Mitarbeitern, von SCHOOP und RAU (80) ist eine Steigerung der Durchblutung nur durch eine vermehrte Entwicklung des Kollateral-Kreislaufes möglich. Diese Ausbildung erreicht aber je nach anatomischen Gegebenheiten mehr oder weniger schnell nach der Obliteration die optimale Grenze, da die stärkste Bildung des Umgehungskreislaufes sehr rasch nach dem Verschuß auftritt und spätestens

nach 8 - 12 Monaten abgeschlossen ist (DUBOIS-HORSI (26)). Da es sich in der Literatur meist um Patienten mit relativ fröh aufgetretenen Obliterationen handelt, gehen SCHOOP und RAU (10) annehmen, daß bei diesen Versuchspersonen auch ohne Therapie günstigen mit einer Besserung zu rechnen gewesen wäre. Therapeutische Maßnahmen sind daher in diesem Stadium nur schwer zu setzen, da die Wirkung durch biologische Anpassungsvorgänge vergrößert sein kann. Die "Vielzahl der zum Teil begeisterten Publikationen" über die Erfolge einer neuen Methode oder eines Medikamentes haben darin ihre Ursache (SCHOOP und RAU (54)).

Neben der Verbesserung des kollateral-Kreislaufes dürfen wir mit HESS (42), RATSCHOW (75), WRIGHT, FOLEY, LAZZARINI, LORD und MENDLOWITZ (92) ein Gefäßtraining durch die medikamentös verursachte Hyperämie annehmen. Auch SCHOOP und RAU (10) sprechen von der Möglichkeit einer Kreislaufumstellung durch wiederholtes, zeitlich begrenztes Training, wie es uns allen aus der Sportphysiologie geläufig ist. Auch dieser Trainingseffekt, der nicht von einer spezifischen Therapie abhängig ist, kann irrtümlicherweise als Behandlungserfolg gedeutet werden. WRIGHT und Mitarbeiter (92) stellten z. B. fest, daß gerade die relative Hyperämie, die durch Muskeltätigkeit verursacht wird, fast in jedem Fall größer ist als die medikamentös ausgelöste.

Diese beiden Gesichtspunkte, d. h. Ausbildung eines Kollateralkreislaufes und Trainingseffekt konnten auf unsere Untersuchungen nicht ohne weiteres übertragen werden. Bei unserem Krankengut ist zu berücksichtigen, daß es sich um Patienten handelte, bei denen der Verschluß einer Arterie meist einige Jahre vorher aufgetreten war. Das Höchstmass der Kollateralkreislaufbildung war, wie oben ausgeführt, bei den weit zurückliegenden Verschlüssen wahrscheinlich schon erreicht, die Trainingsmöglichkeiten bereits erschöpft. Unsere Beobachtungen stimmten mit den Ergebnissen von DUBOIS-FLEMMING (28) überein, der gute Erfolge mit intraarteriellen Infusionen von Adenosintriphosphorsäure bei frischen Verschlüssen sah, während sich ein Effekt bei alten Obliterationen nur in sehr beschränkten Grenzen einstellte.

Dennoch ist die Behandlung solcher Patienten gerechtfertigt, da die obliterierende Angiopathie, gleich welcher Genese, die Tendenz zur Progredienz hat und daher mit einem Verschluß an einer anderen Stelle durchaus gerechnet werden muß. Die Behandlung zur weiteren und neuen Kollateral-

Kreislaufbildung hat deshalb auch bei älteren Obliterationen ihre Berechtigung. Ein weiterer Therapieweg wird heute mit der langdauernden Antikoagulantien-Behandlung eingeschlagen, der neue Verschlüsse verhindern soll (HESS (42) und EJRP (29)).

So geht aus unseren Ergebnissen und den daran geknüpften Überlegungen hervor, daß die intraarterielle Anwendung von Adenosintriphosphorsäure und Laevadenyl, selbst wenn diese beiden Medikamente bei akuten Verschlüssen wirksam werden können, zumindest bei Patienten mit länger zurückliegenden Obliterationen, keine objektive Besserung bringen kann, da die bisherigen Möglichkeiten einer konservativen Behandlung, nämlich Verbesserung der Kollateralkreislaufbildung und Trainingseffekt bereits erschöpft waren.

ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe unserer Arbeit war es, an Hand der Literatur und durch eigene vergleichende Untersuchungen, die Frage der Wirksamkeit intraarterieller Injektionen bei der Behandlung obliterierender Gefäßkrankheiten zu beantworten.

Aus der Literatur versuchten wir das Bild der obliterierenden Gefäßkrankheiten, vor allem ihre Behandlung und die Wichtigkeit der objektiven Prüfung einer Therapie darzustellen.

In eigenen Untersuchungen führten wir zur Erprobung von Adenosintriphosphorsäure und Laevadenyl 92 Meßreihen an insgesamt 14 Patienten durch. Die Versuchsreihen wurden in der Zeit zwischen dem 21. 3. 57 und dem 12. 4. 58 an der Medizinischen Poliklinik der Universität München angestellt. Die Prüfung erfolgte bei intraarterieller Anwendung der beiden Substanzen mit der Methode der Venenstauungsplethysmographie und der Claudication-Time im doppelten Blindversuch.

Beide Medikamente erwiesen sich bei unseren Patienten, deren Obliterationen meist schon einige Jahre zurücklagen, sowohl bei klinischer wie statistischer Betrachtung der Ergebnisse ohne überzeugenden Effekt.

TABELLE 1

SUBSTANZ A

Claudication-Time

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	70	100	55	70
vor	105	215	65	80
1 - 7	75	155	56	60
8 -14	80	110	70	130
15-21	120	140	80	100

Ruheblutstrom

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	5°01	0°88	1°32	1°75
vor	3°93	0°73	1°54	2°82
1 - 7	4°02	1°02	1°47	2°23
8 -14	5°48	0°83	1°64	4°38
15-21	3°04	1°25	1°12	3°21

Maximale Reaktive Hyperämie

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	7°55	6°31	6°24	6°06
vor	6°49	6°04	3°57	4°78
1 - 7	8°24	8°50	5°23	4°67
8 -14	7°19	4°19	5°09	3°69
15-21	5°77	9°83	4°15	6°62

TABELLE 2

SUBSTANZ B

Claudication-Time

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	70	30	30	85
vor	55	60	40	65
1 - 7	90	60	45	70
8 -14	70	60	45	65
15-21	75	50	20	70

Ruheblutstrom

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	3° 50	2° 52	1° 70	3° 98
vor	2° 56	3° 57	3° 28	2° 43
1 - 7	2° 75	2° 37	2° 18	2° 19
8 -14	4° 00	2° 62	1° 90	3° 84
15-21	1° 76	2° 36	1° 90	2° 77

Maximale Reaktive Hyperämie

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	8° 63	4° 89	3° 30	10° 84
vor	9° 13	5° 12	3° 70	5° 92
1 - 7	8° 81	3° 71	4° 22	9° 87
8 -14	6° 93	3° 52	2° 75	9° 03
15-21	5° 61	4° 47	2° 99	9° 65

TABELLE 3

SUBSTANZ C

Claudication-Time

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	160	135	65	140
vor	210	181	70	140
1 - 7	150	125	35	120
8 -14	180	115	55	110
15-21	255	150	90	140

Ruheblutstrom

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	3° 21	2° 54	1° 63	0° 76
vor	2° 47	2° 67	1° 33	1° 42
1 - 7	1° 23	1° 36	1° 50	0° 98
8 -14	2° 44	1° 75	1° 12	1° 60
15-21	2° 44	1° 97	1° 06	2° 02

Maximale Reaktive Hyperämie

	Block I	Block II	Block III	Block V
vor	4° 64	12° 52	8° 65	4° 89
vor	7° 06	8° 94	8° 60	8° 40
1 - 7	4° 26	7° 53	4° 87	5° 22
8 -14	6° 82	6° 42	2° 81	5° 84
15-21	6° 07	7° 27	3° 93	5° 61

TABELLE 4

SUBSTANZ A

Claudication-Time

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	74	356
vor	4	116	4.606
1 - 7	4	86	2.152
8 -14	4	97	758
15-21	4	110	666

Ruheblutstrom

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	2° 24	21° 7254
vor	4	2° 26	3° 9754
1 - 7	4	2° 19	3° 4873
8 -14	4	2° 58	8° 2640
15-21	4	2° 15	2° 5240

Maximale Reaktive Hyperämie

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	6° 54	0° 9336
vor	4	5° 22	3° 4591
1 - 7	4	6° 66	7° 9219
8 -14	4	5° 04	4° 7857
15-21	4	6° 60	11° 4381

TABELLE 5

SUBSTANZ B

Claudication-Time

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	53	789
vor	4	55	116
1 - 7	4	66	356
8 -14	4	60	116
15-21	4	54	622

Ruheblutstrom

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	2° 92	2° 0901
vor	4	2° 96	0° 6124
1 - 7	4	2° 37	0° 1419
8 -14	4	3° 09	2° 0123
15-21	4	2° 20	0° 4256

Maximale Reaktive Hyperämie

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	6° 92	23° 6657
vor	4	5° 97	10° 5549
1 - 7	4	6° 65	19° 7216
8 -14	4	5° 58	16° 9476
15-21	4	5° 68	16° 3021

TABELLE 6

SUBSTANZ C

Claudication-Time

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	125	1.716
vor	4	150	3.687
1 - 7	4	107	2.508
8 -14	4	115	2.616
15-21	4	158	4.806

Ruheblutstrom

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	2° 04	2° 2869
vor	4	1° 97	0° 9690
1 - 7	4	1° 27	0° 0975
8 -14	4	1° 73	0° 6005
15-21	4	1° 87	0° 6794

Maximale Reaktive Hyperämie

	N	$\bar{x}$	s^2
vor	4	7° 68	27° 5826
vor	4	8° 25	1° 3571
1 - 7	4	5° 47	4° 0948
8 -14	4	5° 47	6° 6364
15-21	4	5° 72	3° 8282

TABELLE 7

SUBSTANZ A

Claudication-Time

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Probanden	3	16.750	5.583	7.55	1° 0 %
Zwischen den Meßtagen	4	4.762	1.190	1° 61	-
Rest-Varianz	12	8.869	739		
Gesamt-Varianz	19	30.381	1.599		

Ruheblutstrom

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Probanden	3	66° 4072	22° 1357	55° 01	0° 1 %
Zwischen den Meßtagen	4	0° 9407	0° 2352	-	
Rest-Varianz	12	9° 6200	0° 8017		
Zwischen Doppelbest.	19	76° 9679	4° 0509		
Meß-Fehler	20	3° 2579	0° 1629		
Gesamt-Varianz	39	80° 2258	2° 0571		

Versuchs-Fehler: n = 32; MAQ = 0° 4024

Maximale Reaktive Hyperämie

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Probanden	3	40° 5055	13° 5018	6° 42	1° 0 %
Zwischen den Meßtagen	4	20° 8264	5° 2066	2° 48	-
Rest-Varianz	12	45° 1103	3° 7592		
Zwischen Doppelbest.	19	106° 4422	5° 6022		
Meß-Fehler	20	22° 1727	1° 1086		
Gesamt-Varianz	39	128° 6149	3° 2978		

Versuchs-Fehler: n = 32; MAQ = 2° 1025

TABELLE 8

SUBSTANZ B

Claudication-Time

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	P
Zwischen den Probanden	3	4.424	1.475	11° 17	0° 1 %
Zwischen den Meßtagen	4	467	117	-	-
Rest-Varianz	12	1.583	132		
Gesamt-Varianz	19	6.474	341		

Ruheblutstrom

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Probanden	3	4° 1983	1° 3994	2° 65	-
Zwischen den Meßtagen	4	5° 0000	1° 2500	2° 37	-
Rest-Varianz	12	11° 6200	0° 9683		
Zwischen Doppelbest.	19	20° 8183	1° 0957		
Meß-Fehler	20	5° 2799	0° 2640		
Gesamt-Varianz	39	26° 0962	0° 6691		

Versuchs-Fehler: n = 32; MAQ = 0° 5281

Maximale Reaktive Hyperämie

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Probanden	3	220° 2771	73° 4257	45° 86	0° 1 %
Zwischen den Meßtagen	4	11° 3269	2° 8317	1° 77	
Rest-Varianz	12	41° 2992	3° 4416		
Zwischen Doppelbest.	19	272° 9032	14° 3633		
Meß-Fehler	20	9° 9406	0° 4970		
Gesamt-Varianz	39	282° 8438	7° 2524		

Versuchs-Fehler: n = 32; MAQ = 1° 6012

TABELLE 9

SUBSTANZ C

Claudication-Time

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Probanden	3	41.643	13.881	38° 24	0° 1 %
Zwischen den Meßtagen	4	7° 938	1.984	5° 46	1° 0 %
Rest-Varianz	12	4.361	363		
Gesamt-Varianz	19	53.942	2.839		

Ruheblutstrom

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Probanden	3	7° 9971	2° 6657	9° 80	0° 1 %
Zwischen den Meßtagen	4	3° 0104	0° 7526	2° 77	5° 0 %
Rest-Varianz	12	5° 9036	0° 4920		
Zwischen Doppelbest.	19	16° 9111	0° 8901		
Meß-Fehler	20	2° 8064	0° 1403		
Gesamt-Varianz	39	19° 7175	0° 5056		
Versuchs-Fehler: n = 32; MAQ = 0° 2721					

Maximale Reaktive Hyperämie

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen den Probanden	3	54° 6353	18° 2118	6° 10	1° 0 %
Zwischen den Meßtagen	4	57° 3309	14° 3327	4° 80	1° 0 %
Rest-Varianz	12	75° 8629	6° 3219		
Zwischen Doppelbest.	19	187° 8291	9° 8857		
Meß-Fehler	20	19° 6966	0° 9848		
Gesamt-Varianz	39	207° 5257	5° 3212		
Versuchs-Fehler: n = 32; MAQ = 2° 9862					



Eradikations-Tage

21 Tage der Rad. Kosten



21 Tage der Medikation

14

7

Ruhestrom

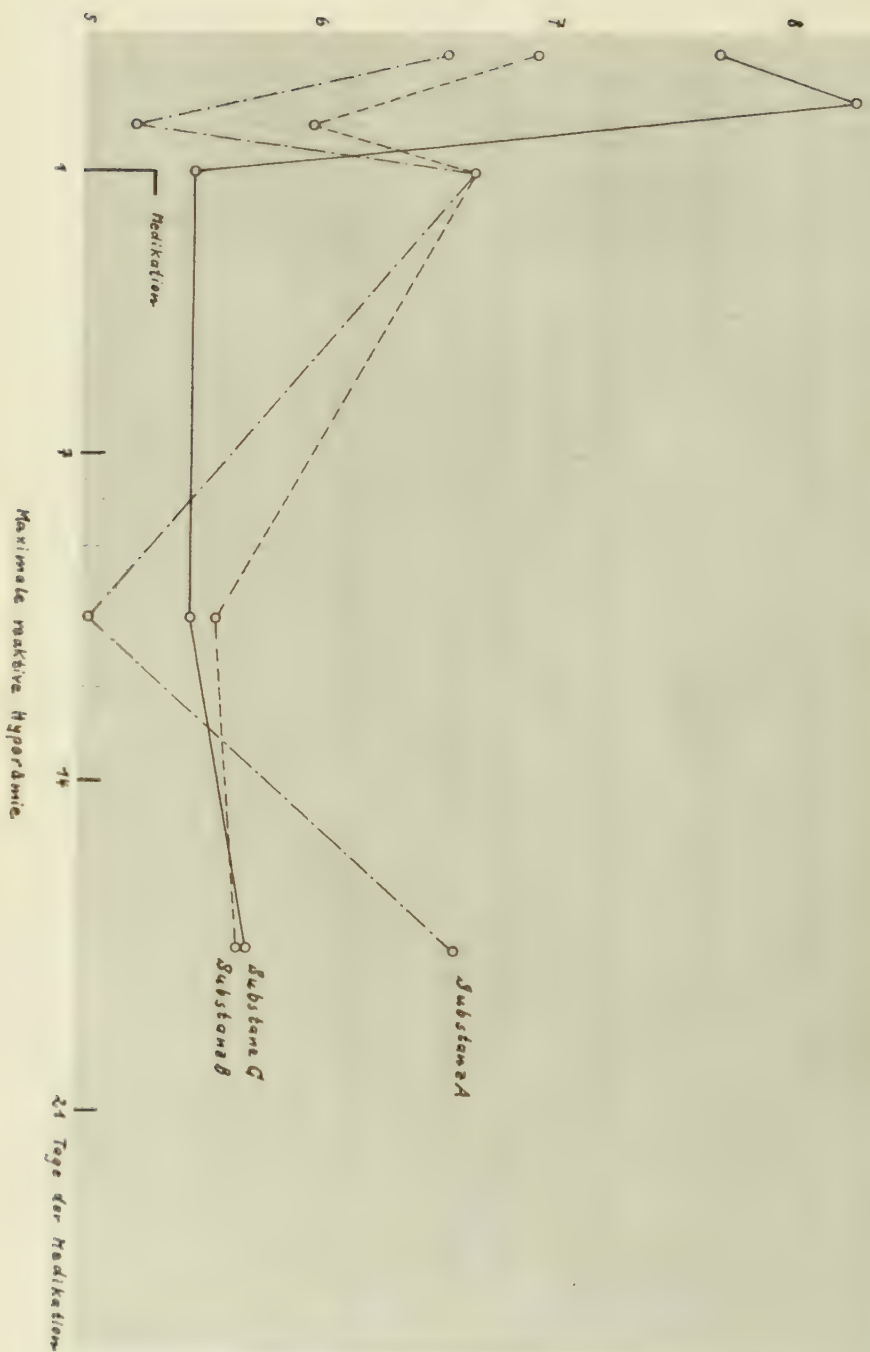
Medikation

c

1

2

3



LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ABRAMSON, D.J. nach HESS, H. "Die Obliterierenden Gefäßerkrankungen" Verl. Urban-Schwarzenberg Mchn.-Berlin 1959
- (2) AGGARWAL, S.P. "Untersuchungen über das Dosiswirkungsverhältnis verschiedener Adenylverbindungen bei intraarterieller Infusion bei obliterierenden Gefäßerkrankungen".
Diss. München 1959
- (3) ALBERTINI, A.v. Schwz. Ztschr. allg. Path. u. Bakt.
1, 3 (1938)
- (4) ALLEN, W.F. "Temperature and blood flow in human forearm"
BARCROFT, H. und
EDHOLM, O.G. J. Physiol. 105, 255 (1946)
- (5) ANITSCHKOW, N. "Über die experimentelle Atherosklerose der Aorta beim Meerschweinchen"
Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathologie Bd. 70, 265, (1922)
- (6) ASCHOFF, L. nach BÜCHNER, F. "Spezielle Pathologie",
2. Aufl. Verl. Urban-Schwarzenberg,
Mchn.-Berlin 1956
- (7) BAKEY, M.E. de "The "Borrowing-Lending" Haemodynamic Phenomenon (Haemometakinesia) and its Therapeutic Application in Peripheral Vascular Disturbances"
BURCH, G. Ann. Surg. 26, 850 (1947)
RAY, Th. und
OCHSNER, A.
- (8) BARCROFT, H. "Die Muskeldurchblutung des Menschen bei indirekter Erwärmung und Abkühlung."
BOCK, K.D. Pflügers Arch. Physiol. 261, 199 (1955)
HENSEL, H. und
KITCHIN, A.H.

- (9) BARCROFT, H. und
SWAN, H.J.C. "Sympathetic Control of Human Blood
Vessels".
Verl. Eduard Arnold u. Co London 1953
- (10) BEECHER, H.K. "The powerful Placebo"
J. Amer. Med. Ass. 159, 1602 (1955)
- (11) BENNET und DRURY "Further observations to the physiological
activity of adenine compounds"
J. Physiol. 72, 288 (1931)
- (12) BERTALANFFY, v. nach HERBRAND, W. und JÄGER, K.H.
"Das Adenylsäuresystem"
Editio Cantor K.G.
Aulendorf i. Württbg. 1952
- (13) BLEULER, E. "Dementia praecox oder Gruppe der
Schizophrenien"
Leipzig und Wien, 1911
- (14) BRODY, T.G. und
RUSSEL, A.E. "On the determination of the rate of
blood flow through an organ"
J. Physiol. 32, 47 (1905)
- (15) BOULEY und
GOUBEAUX nach RATSCHOW, M. "Die peripheren
Durchblutungsstörungen"
Verl. Theodor Steinkopff, Dresden-
Leipzig 1953
- (16) BÜCHNER, F. "Spezielle Pathologie"
2. Aufl. Verl. Urban-Schwarzenberg
Mchn.-Berlin 1956
- (17) BÜRGER, L. "The circulatory disturbances of the extre-
mities"
Philadelphia und London, 1924
- (18) CHARCOT nach RATSCHOW, M. "Die peripheren
Durchblutungsstörungen"
Verl. Theodor Steinkopff, Dresden-Leipzig,
1953

- (19) CLAUSER, G. "Magie der Arznei"
Therapiewoche 7, 72 (1956/57)
"Über seelische Wirkungen der Arznei"
Dtsch. med. Wschr. 11, 370 (1956)
- (20) CLAUSER, G. und "Kritische Übersicht über das Placebo-
KLEIN, H. Problem"
Mü. Med. Wschr. 24, 896 (1957)
- (21) CLEGHORN in BEECHER, H.K. a.o.
US. armed Forces M.J. 2, 1269 - 1276
(1951)
- (22) COFFIN, G.J. "The effects of tobacco smoking"
DURYEE, A.W. Bull. New York Acad. Med. 32, 133-156,
MAIER, H.C. (1956)
PARDEE, H.E.B. und
WYNDER, E.L.
- (23) CORNING, H.K. "Lehrbuch der topographischen Anatomie"
24. Aufl., München, J.F. Bergmann
S. 767 (1949)
- (24) DIETRICH und "Neue Anschauungen über Pathogenese und
SCHWIEGK Therapie der Angina pectoris"
Dtsch. med. Wschr. 26, 967-972 (1934)
- (25) DOLJANSKI, L. und "Studien über die Entstehung der Binde-
ROULET, F. gewebefibrille"
Virch. Arch. 291, 260 (1933)
- (26) DORNHORST, A.C. und "Collateral resistance in limbs with arterial
SHARPEY-SCHAFFER, E.P. obstruction: spontaneous changes and effects
of sympathectomy"
Clin. Sc. 10, 371 (1951)
"A method of estimating the collateral
resistance during obstruction of the main
artery to a limb".
Lancet 260, 81 (1951)

- (27) DRURY und SZENT-GYÖRGYI "The influence upon the heart of a substance present in heart muscle and other tissues"
J. Physiol. 67, 14 (1929)
- (28) DUBOIS-FERRIÈRE "Recherches sur le triphosphate d'adénosine et ses indications thérapeutiques. Etude pharmacologique".
Helv. Acta Medica 18, 84 (1951)
"Substances vasculaires actives dans le shock traumatique expérimental".
Société de physique et d'histoire naturelle de Genève. 62, 23 (1945)
- (29) EJRUP, B. "Zur Longtime Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen mit Sintrom".
5. Kongr. Europ. Ges. Hämatol. 468-469, (1956)
- (30) ELKIN, D.C. "The effect of vasodilator drugs on the COOPER, F.W. und circulation of the extremities .
ATLANTA, G. Surgery (St. Louis) 29, 323 (1951)
- (31) ERB, W. "Über Dysbasia angiosclerotica ("intermittierendes Hinken")"
Mü. med. Wschr. 1, 905 (1908)
- (32) FIOLE nach JORNS, G. "Arterielle Therapie"
Berlin 1950
- (33) FLEISCH "Über eine gefäßerweiternde Substanz der roten Blutkörperchen"
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.
11. Tagung (1938)
"Les réflexes nutritives ascendants producteurs de dilatation artérielle."
Arch. internat. Physiol. 61, 2 (1935)

- (34) FLEISCH und
DEMENJOZ "Die gefäßerweiternde Wirkung von Adenylsäure und Adenosintriphosphorsäure".
Klin. Wschr. 38, 984 (1940)
- (35) FOLKOW, B. "A Study of the factors influencing the tone of denervated vessels perfused at various pressures".
Acta physiol. scand. 27, 99 (1952)
"Nervous control of the blood vessels"
Physiol. Rev. 35, 629 (1955)
- (36) GOLD, H. Nach JORES, A. "Magie und Zauber in der modernen Medizin".
Dtsch. med. Wschr. 24, 915 (1955)
- (37) GOYANES nach TEICHMANN, W. "Intraarterielle Therapie der Durchblutungsstörungen"
Diss. Berlin 1956
- (38) GRANT, R. T. und
PEARSON, R. S. B. "Blood circulation in human limb observations on differences between proximal and distal parts and remarks on regulation of body temperature"
Clin. Sc. 3, 119 (1938)
- (39) HEGGLIN, R. "Differential-Diagnose innerer Krankheiten"
7. Aufl. Georg-Thieme Verlag Stuttgart
736, 1960
- (40) HEIDELMANN, G. "Durchblutungsstörungen der Gliedmaßenarterien und Akren"
Klinik der Gegenwart II/34 (1958)
Verl. Urban und Schwarzenberg
- (41) HERBRAND, W. und
JAEGER, K. H. "Das Adenylsäuresystem"
Editio Cantor K. G.
Aulendorf i. Württb. 1952

- (42) HESS, H. "Die Obliterierenden Gefäßerkrankungen"
Verl. Urban-Schwarzenberg, Mchn.-Berlin,
1959
- (43) HOCHREIN, M. und "Herz-Kreislaufferkrankungen" Band I,
SCHLEICHER, J. Verl. Steinkopff, Darmstadt S. 1348, 1959
- (44) JORES, A. "Magie und Zauber in der modernen
Medizin"
Dtsch. med. Wschr. 24, 915 (1955)
"Umfrage zum Placebo-Problem"
D. Medizinische 36, 1240 (1956)
- (45) JUDMAIER, F. "Die Sauerstoffbehandlung peripherer
Durchblutungs-Störungen"
Wien-Innsbruck 1956
- (46) KORACH nach HERBRAND, W. und JAEGER, K.H.
"Das Adenylsäuresystem"
Editio Cantor K.G. Aulendorf/Wttbg. 1952
- (47) KOSSEL "Über eine neue Base aus dem Tierkörper"
Ber. dtsh. Chem. Ges. 18, 79 (1885)
- (48) KRAUTWALD, A. "Der Wert einfacher Untersuchungs-Verfahren
zur frühen Erkennung organischer Gefäßerkrankungen"
Abh. dtsh. Akad. Wiss. Berlin Kl. f.med.
Wiss. 1, 49-60 (1955)
- (49) KUSCHINSKY, G. "Über die Beurteilung der Wirkung neuer
Arzneimittel"
Dtsch. med. Wschr. 36, 1287 (1955)
- (50) LAMPRECHT, W. und "Die Energieverhältnisse des suffizienten
HOCKERTS, Th. und insuffizienten Herzens"
1. Symp. Med. Univ. Kl. Münster
Thieme-Verlag Stuttgart 1959

- (61) LOHMANN "Über das Vorkommen und den Umsatz von Pyrophosphat in Zellen" I. Mittlg. Nachweis und Isolierung des Pyrophosphats Biochem. Z. 202, 466 (1928)
- (62) MARCHAND in "Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie" Bd. VII/2 (Blutzykulation) Verl. Springer Berlin 1927
- (63) MARSHAL, R.J. und WHELAN, R.F. "Intraarterial oxygen in peripheral vascular disease" Brit. Med. J. 5007, 1448-1451 (1956)
- (64) MARTINI, P. "Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung" 3. Aufl. Verl. Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1953
- (65) MEYER, W.W. "Über das normale und pathologische Gewicht der Aorta erwachsener Menschen in seiner Beziehung zur Arteriosklerose" Virch. Arch. 320, 67 - 79 (1951)
- (66) MITTELMEIER, H. nach HESS, H. "Die Obliterierenden Gefäß-erkrankungen" Verl. Urban-Schwarzenberg, Mchn.-Berlin 1959
- (67) MORGAGNI zit. nach RATSCHOW, M. "Die peripheren Durchblutungs-Störungen" Verl. Theodor Steinkopff, Dresden-Leipzig 1953
- (68) NOTHNAGEL "Über Anpassungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zuständen. III. Die Entstehung des Collateralkreislaufes" Zschr. f. klin. Med. 15, 42 (1889)

- (69) OSTER, H. "Zur Behandlung peripherer arterieller Durchblutungs-Störungen"
Therapie d. Gegenw. 6, 273 (1959)
- (70) PARLAVECCHIO nach TEICHMANN, W. "Intraarterielle Therapie der Durchblutungsstörungen"
Diss. Berlin 1956
- (71) PATTERSON, G.L. und SHEPHERD, J. T. "Effects of continous infusions into brachial artery of adenosine triphosphate, histamine and acetylcholine on amount and rate of blood flow debt repayment following rhythmic exercise of forarm muscels"
Clin. Sc. (London) 13, 85 (1954)
- (72) PFLANZ, M. "Technik und Grenzen des doppelt-blinden Versuches"
Die Medizinische 36, 1235 (1956)
- (73) POLAK, F.
ŠNÁBL, P.
PAVLÍČEK, J. und
FIALA, Zđ. "Der Gehversuch als Kriterium des Krankheitsverlaufes und Therapieerfolges bei der Claudicatio intermittens"
Z. Kreislauff. 46, 510-516 (1957)
- (74) PORJĚ, G.J. und LUNDBERG, A. "Systematic muscle training in intermittent claudication. Preliminary experiences"
Opusc. Med. 2, 211 - 223 (1957)
- (75) RATSCHOW, M. "Angiologie"
Verl. Georg Thieme Stuttgart 1959
- (76) RATSCHOW, M. und HASSE, H.M. nach RATSCHOW, M. "Angiologie"
Verl. Georg Thieme Stuttgart 1959
- (77) REIN, H. "Einführung in die Physiologie des Menschen"
Verl. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

- (78) ROTTER, W.G. "Über die Bedeutung der Ernährungs-Störung, insbesondere des Sauerstoffmangels für die Pathogenese der Gefäßwandveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der "Endarteriitis obliterans" und der Arteriosklerose. Zugleich ein Beitrag zum Entzündungsproblem"
Beitr. path. Anat. 110, 46 (1949)
- (79) SCHERF, D. und BOYD "Herzkrankheiten und Gefäßerkrankungen"
6. Aufl. Verl. Springer Wien 545, 1955
- (80) SCHOOP, W. und RAU, G. "Pathophysiologische Grundlagen zur therapeutischen Beeinflußbarkeit des arteriellen Kollateral-Kreislaufes"
Therapie der Gegenw. 6, 269 (1959)
- (81) SCHULTE, R.W. "Der Einfluß des Kaffees auf Körper und Geist"
Dresden 1929
- (82) SHEPHERD, J. T. "The blood flow through the calf after exercise in subjects with arteriosclerosis and Claudication intermittens"
Clin. Sc. 9, 49 (1950)
- (83) STENDEL, J. "Woher stammt das Wort placebo?"
Dtsch. med. Wschr. 81, 1482 (1956)
- (84) STROTZKA, H. "Die Suggestibilität als normaler und pathophysiologischer Faktor"
Wien. Z. Nervenheilk. 2, 514 (1949)
- (85) TALMA nach "Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie" Bd. VII/2 (Blutzyrkulation) Verl. Springer Berlin 1927
- (86) UVNÄS, B. "Sympathetic vasodilator outflow"
Physiol. Rev. 34, 608 (1954)

- (87) VIRCHOW nach BÜCHNER, F. "Spezielle Pathologie"
2. Aufl. Verl. Urban und Schwarzenberg
Mchn. -Berlin 1956
- (88) WANG, J.H. und "A double blind method for evaluating
GRUBER, M.C. analgetics in man"
Amer. J. Med. Sci. 235, 297-300 (1958)
- (89) WARBURG, O. "Über den Stoffwechsel der Tumoren"
Berlin 1926
- (90) WINIWARTER, F.v. "Endarteriitis und Endophlebitis mit
Gangrän des Fußes"
Arch. klin. Chir. 23, 202 (1878)
- (91) WOLF, S. und "Effects of Placebo Administration and
PINSKY, R.H. Assurance of Toxic Reaktions"
J. Amer. Med. Ass. 155, 339 (1954)
- (92) WRIGHT, J.S. "Management of peripheral vascular
FOLEY, W.T. disease. Transcription of a panel meeting
LAZZARINI, JR. A.A. of therapeutics"
LORD, JR. J.W. und Bull. N.Y. Acad. Med. 35, 241-259
MENDLOWITZ, M. (1949)
- (93) WUNDERLICH zit. nach MARTINI, P. "Methodenlehre
der therapeutisch-klinischen Forschung"
3. Aufl. Verl. Springer Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1953
- (94) ZIPF und "Über die Wirkung adenosinartiger Stoffe
GIFSE und einiger Organextrakte auf die Kapil-
laren"
Arch. exper. Path. (D) 171, 111 (1933)

NACHWORT

Vorliegende Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Privat-Dozent Dr. H. Hess an der Medizinischen Poliklinik der Universität München. Für seine Anteilnahme und freundliche Beratung bei der Durchführung dieser Dissertation möchte ich ihm aufrichtig danken.

Dem Direktor der Medizinischen Poliklinik, Herrn Professor Dr. W. Seitz, bin ich für die Übernahme des Correferates ebenfalls zu großem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 11. September 1929 wurde ich als Tochter des Prüfmeisters Hans Gloning und seiner Ehefrau Katharina, geb. Seemüller in München geboren.

Von 1936 bis 1941 besuchte ich die Volksschule an der Hirschbergstraße in München und trat dann in die Städtische Oberrealschule München-West ein, an der ich im Jahre 1949 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einer kurzen Tätigkeit bei der Bayerischen Staatsbank und der Deutschen Bundespost begann ich im Sommer 1951 das Studium der Volkswirtschaftslehre an der Universität München.

Im Sommersemester 1953 wechselte ich in die medizinische Fakultät um und beendete mein vorklinisches Studium mit dem Physikum im Sommer 1955. Am 13. Februar 1959 bestand ich in München das medizinische Staatsexamen.

Vom 1. April bis 31. August 1959 war ich an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses München-Nymphenburg, anschließend an der I. Medizinischen Universitätsklinik in München als Medizinalassistentin tätig.

